

Université de Montréal

**Développement et validation d'un index de
prédiction des risques d'institutionnalisation et de
décès pour le contrôle des variables confondantes
non-mesurées dans la population âgée**

par

Sarah-Gabrielle Béland

Département de santé des populations

Faculté de Pharmacie

Thèse présentée à la Faculté de Pharmacie

en vue de l'obtention du grade de doctorat

En Sciences Pharmaceutiques

Option Santé des Populations

Août, 2011

© Sarah-Gabrielle Béland, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée:

Développement et validation d'un index de prédiction des risques
d'institutionnalisation et de décès pour le contrôle des variables confondantes non-
mesurées dans la population âgée

Présentée par :
Sarah-Gabrielle Béland

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Jean Lachaine, président-rapporteur
Yola Moride, directeur de recherche
Michel Préville, co-directeur
Helen-Maria Vasiliadis, membre du jury
Elham Rahme, examinateur externe
Lucie Richard, représentant du doyen de la FES

Résumé

Le biais de confusion est un défi majeur des études observationnelles, surtout s'ils sont induits par des caractéristiques difficiles, voire impossibles, à mesurer dans les banques de données administratives de soins de santé. Un des biais de confusion souvent présents dans les études pharmacoépidémiologiques est la prescription sélective (en anglais « prescription channeling »), qui se manifeste lorsque le choix du traitement dépend de l'état de santé du patient et/ou de son expérience antérieure avec diverses options thérapeutiques. Parmi les méthodes de contrôle de ce biais, on retrouve le score de comorbidité, qui caractérise l'état de santé d'un patient à partir de médicaments délivrés ou de diagnostics médicaux rapportés dans les données de facturations des médecins. La performance des scores de comorbidité fait cependant l'objet de controverses car elle semble varier de façon importante selon la population d'intérêt.

Les objectifs de cette thèse étaient de développer, valider, et comparer les performances de deux scores de comorbidité (un qui prédit le décès et l'autre qui prédit l'institutionnalisation), développés à partir des banques de services pharmaceutiques de la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) pour leur utilisation dans la population âgée. Cette thèse vise également à déterminer si l'inclusion de caractéristiques non rapportées ou peu valides dans les banques de données administratives (caractéristiques socio-démographiques, troubles mentaux ou du sommeil), améliore la performance des scores de comorbidité dans la population âgée.

Une étude cas-témoins intra-cohorte fut réalisée. La cohorte source consistait en un échantillon aléatoire de 87 389 personnes âgées vivant à domicile, répartie en une cohorte de développement (n=61 172; 70%) et une cohorte de validation (n=26 217; 30%). Les données ont été obtenues à partir des banques de données de la RAMQ. Pour être inclus dans l'étude, les sujets devaient être âgés de 66 ans et plus, et être membres du régime public d'assurance-médicaments du Québec entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2009. Les scores ont été développés à partir de la méthode du *Framingham Heart Study*, et leur performance évaluée par la c-statistique et l'aire sous les courbes

« Receiver Operating Curves ». Pour le dernier objectif qui est de documenter l'impact de l'ajout de variables non-mesurées ou peu valides dans les banques de données au score de comorbidité développé, une étude de cohorte prospective (2005-2008) a été réalisée. La population à l'étude, de même que les données, sont issues de l'Étude sur la Santé des Aînés (n=1 494). Les variables d'intérêt incluaient statut marital, soutien social, présence de troubles de santé mentale ainsi que troubles du sommeil.

Tel que décrit dans l'article 1, le Geriatric Comorbidity Score (GCS) basé sur le décès, a été développé et a présenté une bonne performance (c-statistique=0.75; IC95% 0.73-0.78). Cette performance s'est avérée supérieure à celle du *Chronic Disease Score* (CDS) lorsqu'appliqué dans la population à l'étude (c-statistique du CDS : 0.47; IC 95%: 0.45-0.49). Une revue de littérature exhaustive a montré que les facteurs associés au décès étaient très différents de ceux associés à l'institutionnalisation, justifiant ainsi le développement d'un score spécifique pour prédire le risque d'institutionnalisation. La performance de ce dernier s'est avérée non statistiquement différente de celle du score de décès (c-statistique institutionnalisation : 0.79 IC95% 0.77-0.81). L'inclusion de variables non rapportées dans les banques de données administratives n'a amélioré que de 11% la performance du score de décès; le statut marital et le soutien social ayant le plus contribué à l'amélioration observée.

En conclusion, de cette thèse, sont issues trois contributions majeures. D'une part, il a été démontré que la performance des scores de comorbidité basés sur le décès dépend de la population cible, d'où l'intérêt du *Geriatric Comorbidity Score*, qui fut développé pour la population âgée vivant à domicile. D'autre part, les médicaments associés au risque d'institutionnalisation diffèrent de ceux associés au risque de décès dans la population âgée, justifiant ainsi le développement de deux scores distincts. Cependant, les performances des deux scores sont semblables. Enfin, les résultats indiquent que, dans la population âgée, l'absence de certaines caractéristiques ne compromet pas de façon importante la performance des scores de comorbidité déterminés à partir de banques de données d'ordonnances. Par conséquent, les scores de comorbidité demeurent un outil de recherche important pour les études observationnelles.

Mots-clés : Pharmacoépidémiologie, Biais de confusion, Scores de comorbidité, Décès, Institutionnalisation, Personnes âgées.

Abstract

Confounding is an important challenge in observational studies given that they are induced by characteristics difficult, if not impossible, to measure in administrative claims databases. Prescription channelling is a frequent source of confounding in pharmacoepidemiologic studies, and occurs when the selection of one treatment over another is influenced by overall health status and patient's experience with other treatment options. Among the methods available to control for this bias, comorbidity scores are frequently used. Most of the comorbidity scores published in the literature assess the patients' health status through drug dispensing or diagnostic codes included in physicians' billings. These comorbidity scores, however, are controversial since their performance appears to vary according to the population of interest (example: elderly vs. adult).

The objectives of this thesis were to develop, validate and compare the performance of two comorbidity scores (the Geriatric Comorbidity Score based on death, and a comorbidity score based on institutionalization) derived from dispensing data for use in the community-dwelling elderly population. Furthermore, this thesis aimed to evaluate whether the inclusion of characteristics not usually included in administrative claims databases or with a low validity (such as sociodemographic characteristics, sleep or mental disorders) improves the performance of the Geriatric Comorbidity Score.

A nested case-control analysis was conducted within a cohort that consisted of a random sample of 87,389 elderly distributed into a construction cohort (n=61,172; 70%) and a validation cohort (n=26,217; 30%). Sources of data consisted of the databases of the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ). To be included in the study, subjects had to be 66 years and older and covered by the public drug insurance program of Quebec between 1st January 2000 and 31st December 2009. Scores were developed using the Framingham Heart Study method, and their performances were assessed using the c-statistics and receiver operating curves (ROC). For the last objective, a prospective cohort study was performed using the

participants in the *Étude sur la Santé des Aînés (ESA)* (n=1,494) which covered the period ranging from 2005 to 2008. Study variables included marital status, social support, mental health as well as sleep disorders.

The comprehensive literature review conducted in the thesis and our results revealed that factors associated with death greatly differed from those associated with institutionalization, which supported the need to develop two distinct scores. Performances of the institutionalization score were, however, not statistically different from the death score (institutionalization c-statistic = 0.79; 95% CI: 0.77-0.81; death c-statistic= 0.75; 95% CI: 0.73-0.78). The Geriatric Comorbidity Score (death score) revealed a better performance than the Chronic Disease Score, which has been widely used in the literature (c-statistic= 0.47; 95%CI: 0.45-0.49). The inclusion of variables not recorded in claims databases yielded an improvement of the death score of only 11%, with marital status and social support being mainly responsible for the improvement.

In terms of achievement, this thesis made three contributions. First, it was shown that the performance of comorbidity scores based on death vary according to the study population, reinforcing the need for specific scores, such as the Geriatric Comorbidity Score which was developed here. Second, factors associated with the risk of institutionalization were different than those associated with the risk of death in the elderly population, which supported the development of an institutionalization score. Even if the performance of death and institutionalization scores were similar, the latter would be preferred in studies that aim at assessing the effect of drugs on institutionalisation in the elderly. Lastly, the results indicate that the absence of some characteristics in the administrative databases do not appear to have a major impact on the performance of scores based on claims data. Consequently, comorbidity scores based on drug dispensing data remain important research tools for pharmacoepidemiologic studies conducted through health claims databases.

Key words: Pharmacoepidemiology, Confounding, Comorbidity scores, Death, Institutionalization, Elderly.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	vi
Table des matières	viii
Liste des tableaux	xii
Liste des figures	xiii
Liste des abréviations et conventions d'écriture	xiv
Remerciements	xvii
Avant propos	xix
Chapitre 1 : Introduction	1
1.1 Problématique	1
Chapitre 2 : Recension des écrits	7
2.1 Revue méthodologique	7
2.1.1 Biais de confusion	7
2.1.2 Méthodes de contrôle des biais de confusion	9
2.1.3 Scores de comorbidité	14
2.1.4 Méthode d'évaluation des scores	32
2.1.5 Comparaisons des différents scores	33
2.1.6 Comparaisons entre les scores de comorbidité fréquemment utilisés à partir des données des banques de données canadiennes et québécoises	39
2.1.7 En résumé	42
2.2 Revue clinique de l'importance du choix de l'événement d'intérêt et des facteurs associés à l'institutionnalisation et au décès	44
2.2.1 Pourquoi l'institutionnalisation et le décès sont-ils des événements d'intérêt dans la population âgée?	44
2.2.2 Facteurs de risque institutionnalisation et de décès	45
2.3 Résumé de la recension des écrits	51
Chapitre 3 : Objectifs Spécifiques	53
3.1 Objectifs de l'article 1	53

3.2 Objectifs de l'article 2	53
3.3 Objectifs de l'article 3	54
Chapitre 4 : Méthodologie	55
4.1 Stratégie générale	55
4.2 Méthodologie spécifique: Développement du score de comorbidité de décès (article 1) et d'institutionnalisation (article 2)	57
4.2.1 Population cible	58
4.2.2 Population à l'étude	58
4.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion	59
4.2.4 Durée de suivi de la cohorte	59
4.2.5 Sources de données	59
4.2.6 Définition des cas et des témoins	61
4.2.7 Définition des variables indépendantes (développement du score)	63
4.2.8 Fenêtre de temps	67
4.2.9 Analyse des données	68
4.2.10 Evaluation de la performance du score	74
4.2.11 Calcul de puissance statistique	75
4.3 Méthodologie spécifique article 2	76
4.4 Méthodologie spécifique article 3	76
4.4.1 Population cible	77
4.4.2 Population à l'étude	77
4.4.3 Méthode d'échantillonnage	77
4.4.4 Procédure de recrutement	78
4.4.5 Critères d'inclusion et d'exclusion	79
4.4.6 Suivi de la cohorte	79
4.4.7 Sources de données	79
4.4.8 Variable dépendante	81
4.4.9 Variables indépendantes	81
4.4.10 Analyses statistiques	81
4.5 Considérations éthiques	82

Chapitre 5 : Résultats	83
5.1 Article 1 : Development and validation of the Geriatric Comorbidity Score using administrative claims databases	84
5.2 Article 2 : Development of a comorbidity score based on institutionalization: comparison with the performances of a mortality score	110
5.3 Article 3 : Development of a comorbidity score based on institutionalization: comparison with the performances of a mortality score	138
5.4 Résultats complémentaires non soumis pour publication	166
5.4.1 Discrimination entre les scores obtenus chez les cas et les témoins	166
5.4.2 Fenêtres de temps pour le calcul des scores de comorbidité: Analyse de sensibilité	168
5.4.3 Validation de l'algorithme pour identifier les cas de décès à partir des banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)	171
5.4.4 Effet de l'inclusion interactions entre médicaments dans les modèles de régression logistique de régression multivariés	173
5.4.5 Comparaison entre les performances du Geriatric Comorbidity Score et du Charlson Index	176
5.4.6 Validation du score dans des sous-populations à risque	178
Chapitre 6 : Discussion	181
6.1 Forces	184
6.2 Limites	187
Chapitre 7 : Conclusion et perspectives	192
Bibliographie	195
Annexes	i
Annexe 1 : Données disponibles dans les banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec	ii
Annexe 2 : Certificat d'éthique pour l'étude des articles 1 et 2	viii
Annexe 3 : Certificats d'éthique de l'Étude sur la Santé des Aînés	ix
Annexe 4 : Formulaire de consentement des sujets pour l'étude sur la Santé des Aînés	xvii

Annexe 5 : Codes SAS d'algorithme de développement du score de décès ____ xviii

Annexe 6 : Codes SAS d'algorithme de développement du score
d'institutionnalisation _____ xxiii

Liste des tableaux

Tableau 1: Comparaison des différents scores de comorbidité	34
Tableau 2: Facteurs associés à l'institutionnalisation dans la population âgée.....	49
Tableau 3: Codes AHFS utilisés pour chacune des conditions médicales	65
Tableau 4: Exemple de calcul d'algorithme, étape 4	71
Tableau 5: Exemple de calcul d'algorithme, étape 5	72
Tableau 6: Exemple de calcul d'algorithme, étape 6	73
Tableau 7: Exemple de calcul de la c-statistique.....	75
Tableau 8: Comparaison entre des prévalences d'utilisation médicamenteuse dans une fenêtre de temps de 3 mois et de 12 mois avant la date index	169
Tableau 9: Concordance entre le nombre de décès identifiés selon l'algorithme des données RAMQ et le nombre de décès identifiés dans les banques de l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ).....	172
Tableau 10: Association entre médicaments et décès: Modèle de régression logistique multivarié conditionnel comprenant les interactions entre médicaments.....	173
Tableau 11: Performance prédictive du score de décès: Impact des interactions entre médicaments.....	175
Tableau 12: Comparaison entre les performances du Geriatric Comorbidity Score et du Charlson score.....	176
Tableau 13: Comparaison des performances du score d'institutionnalisation dans une population âgée consommateurs d'inhibiteurs de cholinestérase et une population de personnes âgées démentes	178
Tableau 14: Validation du score de décès et d'institutionnalisation dans la population de personnes âgées excluant les personnes ayant reçu un diagnostic de démence.....	180

Liste des figures

Figure 1: Schéma représentant la variable instrumentale.....	13
Figure 2: Mesure de l'exposition à partir des ordonnances délivrées	68
Figure 3: Schéma de l'étude	78
Figure 4: Discrimination entre les cas et les témoins selon le score obtenu au Geriatric Comorbidity Score dans la cohorte de validation	166
Figure 5: Discrimination entre les cas et les témoins selon le score obtenu au score d'institutionnalisation dans la cohorte de validation	167

Liste des abréviations et conventions d'écriture

AHFS : « American Hospital Formulary Services »

APACHE : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

ATC: Anatomical Therapeutic Classification

CAI: Commission d'accès à l'information

CCI : « Charlson Comorbidity Index »

CDS : « Chronic disease score »

ChI : Inhibiteurs de Cholinestérase

CHUM : Centre hospitalier Universitaire de l'Université de Montréal

CIM-9 : Classification internationale des maladies, 9^{ième} édition

CIM-9-MC : Classification internationale des maladies, 9^{ième} édition, Modifications clinique

CIRS : « Cumulative Illness Rating Scale »

CIRS-G : « Cumulative Illness Rating Scale-Gerontology »

DHS-30: « Daily Hassles Scale, 30 items »

DM-CI: «Darthmouth-Manitoba-Charlson Index »

DRG: « Diagnosis related Group »

DRS : « Disease Risk Score »

ESA : Étude sur la Santé des Aînés

FDA : Food and drug Administration

FSS : « Functional severity scale »

GCS : Geriatric Comorbidity Score

GHC : « Group Health Cooperative »

HMG-CoA : 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA

HMO : « Health Maintenance Organizations »

HR : « Hazard Ratio »

IC95% ou 95%CI : Intervalle de confiance à 95%

ICED : « Index of Coexistent disease »

IDS: « Individual disease Scale »

ISQ : Institut de la Statistique du Québec

KFC : « Kaplan Feinstein Comorbidity »

LEILA : « Leipzig Longitudinal Study on the Aged »

NA : Non disponible

NAM : Numéro d'assurance maladie

OR : Odds ratio

PD : Maladie de Parkinson

p-val : valeur de p

RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec

RRM : « RxRisk Model »

ROC : « Receiver Operating Curve »

SAS : Statistical Analysis Software

À toutes les personnes qui me sont chères

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à souligner que l'écriture de cette thèse n'aurait pas été possible sans plusieurs personnes très importantes à mes yeux.

Je tiens dans un premier temps à remercier ma directrice, Dr. Yola Moride qui m'a été d'une grande aide durant tout ce processus. Dr. Moride a été à l'écoute et a su me transmettre sa passion durant ces trois dernières années. Elle a su me diriger et m'aider lorsque j'en avais besoin.

Je tiens aussi à remercier mon co-directeur, Dr. Michel Prévile, qui, depuis ma maîtrise a su me diriger et m'a toujours aidé dans mon cheminement. Dr. Prévile est toujours disponible et prêt à répondre à toutes questions.

Je remercie aussi grandement Dr. Cara Tannenbaum, qui, de par ses connaissances, a été d'une grande aide durant ces trois dernières années. Malgré ses maintes occupations, Dr. Tannenbaum m'a confié de nombreuses minutes d'échanges et de discussions.

Cette thèse n'aurait pas pu être possible sans l'appui statistique de Thierry Ducruet et Djamal Berbiche. Merci Thierry de tes précieux conseils et d'avoir pris le temps de discuter à plusieurs reprises afin de prendre les décisions optimales. Merci Djamal pour la rapidité de tes réponses et l'aide octroyée ces dernières années.

Cette étude n'aurait pu être possible sans l'accès aux banques de données. Je remercie les membres du département de la statistique de la Régie de l'assurance maladie du Québec pour nous avoir fourni ces données si importantes.

Pour tout l'encouragement et l'écoute et le soutien prodigué au cours des dernières années, je tiens à remercier mon conjoint, Michael, mon père et ma mère, Michel et Carmen ainsi que mon frère et sa femme, Alexandre et Josée. Merci tout spécial à Michaël pour m'avoir aidé avec tous mes problèmes informatiques!

Je voudrais aussi remercier tous les organismes subventionnaires qui m'ont permis de réaliser mes études ces dernières années. Je remercie particulièrement l'Institut du Vieillissement des Instituts de Recherche en Santé du Canada pour leur bourse de formation doctorale. Je remercie aussi le Réseau Québécois de recherche sur le vieillissement ainsi que le réseau Québécois de recherche sur l'Utilisation du Médicaments pour leurs bourses de diffusion des résultats de recherche qui m'ont permis d'aller présenter les résultats de mes recherches en congrès. Merci à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal pour leur appui grâce à la bourse de diffusion des résultats de recherche.

Merci tout particulièrement aux évaluateurs, Dr. Lachaine, Dr. Rahme, Dr. Vasiliadis, Dr. Prévile et Dr. Moride.

Enfin, merci à toute l'équipe du Dr. Yola Moride avec laquelle j'ai eu beaucoup de plaisir durant les dernières années.

Avant propos

Cette thèse rédigée par article a été réalisée dans le cadre de mes études de doctorat en Sciences pharmaceutiques, option médicaments et santé des populations, à l'Université de Montréal sous la direction du Dr. Yola Moride et Dr. Michel Prévile. Les trois articles dont je suis l'auteure principale ont été rédigés en collaboration avec le Dr. Cara Tannenbaum, Thierry Ducruet, Djamal Berbiche, et mes directeurs de recherche. Au moment du dépôt de cette thèse, les trois articles sont soumis pour publication à des journaux scientifiques. Pour chacun des articles, j'ai contribué de façon substantielle à la conception de la méthodologie, à l'analyse des données, à l'interprétation de celles-ci ainsi qu'à la rédaction des articles.

Chapitre 1 : Introduction

1.1 Problématique

Au cours des deux dernières décennies, la recherche pharmacoépidémiologique a pris un essor considérable principalement grâce aux nouvelles réglementations relatives à l'approbation des médicaments ainsi qu'au développement de méthodes et d'outils plus complexes et sophistiqués. Ces derniers ont permis d'augmenter le niveau de preuve sur les bénéfices et les risques médicamenteux obtenu à partir des études observationnelles. Les banques de données administratives créées pour la gestion de programmes de soins de santé, tant publics que privés, sont reconnues comme étant un outil majeur de recherche pharmacoépidémiologique. Les banques de données fréquemment utilisées sont celles des médicaments délivrés aux membres des programmes d'assurance-médicaments, et celles des actes médicaux facturés par les médecins. Le croisement entre ces banques permet ainsi de faire le lien entre la prise d'un médicament et ses conséquences cliniques. Ces banques sont de plus en plus utilisées pour l'évaluation de l'efficacité réelle et des risques médicamenteux, et plus récemment, pour mesurer l'impact de santé publique ou économique des médicaments [1-10]. En Amérique du Nord, les banques de données américaines comme celles des programmes publics de Medicaid ou Medicare [11], ou celles des «Health Maintenance Organizations» (HMO) dont le Group Health Cooperative (GHC) de Puget Sound[12], Kaiser Permanente [13], PharMetrics®[14], pour en citer quelques-unes, sont fréquemment utilisées. Au Canada, chaque province possède des banques de données de soins de santé puisque l'administration des programmes de soins de santé est sous juridiction provinciale[15]. Cinq banques de données provinciales sont fréquemment retrouvées dans la littérature pharmacoépidémiologique, soit celle de la Saskatchewan, de l'Ontario, du Québec, de la Colombie Britannique et du Manitoba.

L'utilisation de ces banques de données pour l'évaluation des bénéfices et des risques médicamenteux en conditions réelles d'utilisation comporte plusieurs avantages. D'une part, l'information retrouvée dans les banques de données administratives n'est pas influencée par un possible biais de mémorisation, tel que dans les études de terrain qui font appel à des interrogatoires auprès des patients [16]. D'autre part, les banques de données ont l'avantage de fournir des données longitudinales sur plusieurs années, permettant ainsi l'évaluation des effets à long terme des médicaments [16-19]. Plusieurs études de validation des données incluses dans ces banques ont servi à quantifier la présence et l'impact du biais d'information non-différentiel sur la validité interne des études [20-24]. Un important avantage de ces banques de données pour la pharmacoépidémiologie est aussi la possibilité de les jumeler à d'autres sources de données telles que celles provenant d'enquêtes ou de registres de maladies. Certaines banques de données sont très représentatives de la population cible. Par exemple, au Québec, les banques de données pharmaceutiques de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) incluent les médicaments délivrés à 97,5% de la population âgée et à tous les prestataires de la sécurité et de revenu, de même que leurs personnes à charge. En revanche, pour les résidents âgés de moins de 65 ans, seuls ceux n'ayant pas accès à un régime d'assurance-médicaments privé sont inclus. Ceci représente environ 32% de la population du Québec âgée de moins de 65 ans. Dans d'autres provinces, dont la Saskatchewan ou le Manitoba, les banques de données incluent les médicaments d'ordonnance délivrés à tous les résidents de la province peu importe leur âge ou statut économique. Finalement, un autre avantage est que les coûts d'acquisition des données pour fin de recherche sont souvent inférieurs à ceux d'une étude de terrain.

Les banques de données administratives de soins de santé comportent également certaines limites, principalement dû au fait qu'elles ont été créées pour des fins autres que celles de recherche. Sauf au Manitoba et en Colombie Britannique, les banques canadiennes ne concernent que les médicaments d'ordonnance inclus dans liste des

médicaments remboursés par le programme d'assurance-médicaments public de la province, et délivrés en communauté. Les médicaments acquis en vente libre, à l'hôpital, ou payés directement par le patient ne sont pas rapportés. Cette limite compromet grandement la réalisation d'études observationnelles tôt après l'approbation d'un médicament puisque le délai de remboursement par les programmes publics est souvent important. Une autre limite importante pour la pharmacoépidémiologie est l'absence de données cliniques, notamment l'indication pour le traitement, de caractéristiques socio-démographiques, et d'habitudes de vie qui pourraient permettre de mieux caractériser les patients. Ces caractéristiques sont d'autant plus importantes qu'elles motivent souvent le choix d'un traitement plutôt qu'un autre; phénomène que l'on nomme prescription sélective (en anglais « prescription channelling »)[25]. Cette absence de données peut mener à un biais de confusion induit par des variables non mesurées dans les banques de données. Ce biais est d'autant plus présent dans la population âgée sachant qu'une grande variabilité existe entre les sujets quant à leur état de santé et leur état fonctionnel. Plusieurs méthodes existent pour contrôler ce biais, dont les variables instrumentales, les scores de propension, et les scores de comorbidité [26-29]. Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse portent sur les scores de comorbidité. Les scores de comorbidité publiés à ce jour, visent à caractériser l'état de santé général d'un patient à partir de médicaments d'ordonnance délivrés ou de diagnostics médicaux rapportés dans les données de facturations des médecins. Le Chronic Disease Score [30], basé sur les données de médicaments délivrés, et le Charlson Index [31], basé sur les diagnostics médicaux, sont parmi les scores les plus utilisés. Un des avantages d'utiliser un score de comorbidité est la possibilité de caractériser l'état de santé général d'un patient à partir d'une seule variable. Les études sont ainsi associées à une puissance statistique plus élevée que celle obtenue à partir de modèles qui incluent de multiples covariables, chacune correspondant à une maladie spécifique.

La performance des scores de comorbidité fait cependant l'objet de controverses car elle semble varier de façon importante selon la population à l'étude [32]. Par exemple, la performance d'un score dans une population âgée est souvent inférieure à celle dans une population plus jeune [33]. A notre connaissance, peu de scores ont été validés dans les banques de données du Québec et surtout, aucun n'est spécifique à la population âgée. On considère les personnes âgées comme étant une population vulnérable qui se distingue des autres sous-populations par une importante polypharmacie et comorbidité [34]. De plus, il est reconnu que les profils d'utilisation médicamenteuse observés dans cette population diffèrent de ceux de sujets plus jeunes. Par conséquent, l'âge pourrait être un modificateur de la valeur prédictive des médicaments sur le risque de décès. Par ailleurs, certains des scores basés sur l'utilisation médicamenteuse et publiés dans la littérature sont caducs car ils ne considèrent pas l'ensemble des médicaments sur le marché à ce jour. Une autre limite importante de ces scores est qu'ils sont basés uniquement sur leur habileté à prédire le risque de décès. Or, certaines études ont démontré que le décès n'était pas toujours l'événement d'intérêt optimal à choisir pour une sous-population donnée [35, 36]. Par exemple, dans la population de nourrissons, l'hospitalisation est préférable au décès (événement très rare dans cette population) pour le développement d'un score [36]. Dans la population âgée vivant à domicile, l'institutionnalisation, plutôt que le décès, pourrait être plus pertinent pour certaines études, notamment celles qui visent à évaluer l'impact de santé publique d'un médicament. Finalement, dans la majorité des cas, les méthodes utilisées pour développer les scores s'appuient sur des modélisations statistiques et / ou des «focus group», et rarement sur des revues de littérature exhaustives et des fondements cliniques

Suite à ces constatations, plusieurs hypothèses de recherche ont été développées. D'une part, un score de comorbidité développé spécifiquement pour une population âgée vivant à domicile aurait une meilleure performance pour prédire le risque de

décès qu'un score de comorbidité développé dans une population tous âges confondus. D'autre part, un score de comorbidité basé sur le risque de décès n'est peut-être pas adapté aux études menées chez les personnes âgées, où l'institutionnalisation est fréquemment considérée comme événement d'intérêt. Aussi, les facteurs associés à l'institutionnalisation seraient différents des facteurs associés au décès et donc, il apparaît pertinent, dans cette population, de développer un score de comorbidité basé sur l'institutionnalisation. Nous croyons que les performances d'un score d'institutionnalisation seraient meilleures que celles d'un score de décès dans la population âgée. Enfin, certaines caractéristiques des patients qui sont non rapportées dans les banques de données administratives, telles que les habitudes de vie et les facteurs socio-démographiques pourraient compromettre la validité des scores existants puisqu'ils sont fréquemment associés à l'utilisation médicamenteuse.

Les objectifs de cette thèse étaient de développer, valider, et comparer les performances de deux scores de comorbidité basés sur la délivrance de médicaments dans les banques de données administratives pour leur utilisation dans la population âgée vivant à domicile. Le premier score, nommé le "Geriatric Comorbidity Score" (GCS), vise à prédire le risque de décès tandis que le deuxième vise à prédire le risque d'institutionnalisation. D'autre part, cette thèse vise également à déterminer si l'inclusion de caractéristiques non rapportées dans les banques de données administratives (certaines caractéristiques socio-démographiques, troubles mentaux ou du sommeil), améliore la performance des scores de comorbidité basés sur le décès dans la population âgée. Des scores basés sur la délivrance de médicaments plutôt que sur les codes diagnostics (CIM-9) ont été développés car la validité de codes diagnostics présents dans les banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec est parfois contestée [37]. Effectivement, lorsqu'un patient est vu par un médecin pour plusieurs diagnostics, un seul se retrouvera dans le fichier de réclamations. De ce fait, certaines informations peuvent être manquantes et la

validité des diagnostics retrouvés dans la banque de données administratives est questionnable. Ce fait n'est pas unique aux banques de données de la RAMQ. Effectivement, il a été rapporté qu'il est fréquent que les codes diagnostics retrouvés dans les banques de données administratives soient erronés, manquants ou incorrectement codés [38, 39]. Il a été montré que l'information fournie à partir des codes CIM retrouvés dans les banques de données administratives sous-estime la prévalence réelle des maladies [40].

Les principaux résultats de cette thèse sont présentés sous forme d'articles scientifiques lesquels ont été soumis pour publication. Le premier article porte sur le développement du Geriatric Comorbidity Score, un score de prédiction du décès, et la comparaison de sa performance avec les scores les plus fréquemment utilisés en pharmacoépidémiologie (le Chronic Disease Score et le Charlson Index). Le second article porte sur le développement d'un score d'institutionnalisation et la comparaison de sa performance avec le score de décès. Finalement, le troisième article porte sur l'amélioration de la performance d'un score de comorbidité induite par l'inclusion de variables socio-démographiques, troubles de santé mentale et du sommeil, qui sont non rapportées dans les banques de données administratives.

Des résultats complémentaires qui ne figurent pas dans les articles soumis sont décrits dans la section Résultats de la thèse. Ces résultats portent sur la comparaison entre les facteurs de risque de décès et d'institutionnalisation, la validation de l'algorithme d'identification des cas de décès, l'évaluation des interactions, la comparaison du score de décès avec le score de Charlson ainsi que la validation du score d'institutionnalisation dans une cohorte de personnes âgées démentes. Finalement, les algorithmes de calcul des scores, inclus en annexe, sont disponibles pour utilisation par la communauté scientifique.

Chapitre 2 : Recension des écrits

Cette recension des écrits se divise en deux sections : 1) revue méthodologique; et 2) revue clinique (facteurs de risque de décès et d'institutionnalisation).

2.1 Revue méthodologique

Trois classes de biais peuvent compromettre la validité des études observationnelles : les biais de sélection, les biais d'information et les biais de confusion. Dans le cadre de ces travaux, nous nous sommes intéressés au biais de confusion.

2.1.1 Biais de confusion

Un des défis les plus importants dans l'élaboration d'études observationnelles est le contrôle des variables potentiellement confondantes [41-43]. Sans contrôle adéquat, l'association retrouvée entre un traitement et un événement d'intérêt peut être biaisée par un facteur pronostic mal équilibré entre les différents groupes d'exposition [41]. Lorsque ces variables sont connues, plusieurs méthodes de contrôle existent : modèles multivariés, stratification et appariement et/ou score de propension. Par contre, le problème majeur survient lorsque ces variables sont inconnues ou non-mesurables. C'est entre autre le cas pour le statut de santé initial des patients qui entrent dans une étude. Ce dernier peut autant influencer le choix du traitement que le développement de l'événement d'intérêt. Ce biais est communément appelé le biais de prescription sélective (en anglais, "prescription channelling")[44]. Par définition, le biais de prescription sélective survient lorsque deux médicaments, avec indications similaires, sont prescrits à des groupes de patients différents dépendant de leur état de santé au moment de la prescription [45]. Ce phénomène est associé au fait que les produits ayant un mode d'action similaire

sont souvent mis en marché à des moments différents. De ce fait, les patients qui consomment les médicaments nouvellement lancés sur le marché sont habituellement ceux qui n'ont pas répondu au traitement mis en marché précédemment et donc, les patients sous le nouveau traitement ont des pronostics et comorbidités différents que les patients sous anciens traitements [44]. Par ailleurs, certains médecins sont plus réticents à prescrire de nouveaux produits aux patients fragilisés ou avec de nombreuses comorbidités. Cette limite est un problème important car les banques de données sont de plus en plus utilisées pour mener les études pharmacoépidémiologiques et qu'une des limites majeures de ces banques de données est l'absence de données cliniques ou d'indications. Seuls des codes diagnostics à validité variable ou l'utilisation de médicament sont rapportés. Plusieurs méthodes de contrôle des variables confondantes non-mesurées existent. Ces méthodes se divisent en deux catégories : (1) les méthodes nécessitant l'utilisation de données externes provenant d'un sous-échantillon telle que l'échantillonnage en deux phases ('two stage sampling'), la calibration du score de propension [46, 47], et les variables instrumentales et, (2) les méthodes de contrôle ne nécessitant pas l'utilisation de données externes dont le «Risk Disease Score», et les scores de comorbidité.

Ces méthodes seront discutées ci-dessous. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes particulièrement intéressés aux scores de comorbidité car ceux-ci sont fréquemment utilisés et simples d'utilisation. De plus, ils sont sujets à discussion, voire controverses, depuis quelques années. Il est cependant important de présenter les différentes méthodes de contrôle existantes car il a été montré qu'utiliser une seule méthode de contrôle des variables confondantes est souvent insuffisant pour permettre un ajustement adéquat du modèle [48]. En effet, il a été montré qu'il est très fréquent que des facteurs de confusion résiduels soient présents lorsque l'on utilise qu'une seule méthode de contrôle [48].

2.1.2 Méthodes de contrôle des biais de confusion

Méthodes utilisant des variables non disponibles dans les banques de données administratives

Méthode d'échantillonnage en deux phases (two-stage sampling)

La méthode d'échantillonnage en deux phases est une méthode qui permet de contrôler pour les variables confondantes non-mesurées. Cette méthode est souvent préférée à une étude de terrain complète, car qu'elle engendre moins de coûts. Le devis d'échantillonnage en deux phases est recommandé lorsque les données sur l'exposition primaire et l'événement d'intérêt sont disponibles pour l'ensemble de la cohorte (1^{ière} phase d'échantillonnage) mais que l'information sur certaines variables potentiellement confondantes est manquante [29, 49]. Ce devis a été proposé en 1982 pour son utilisation en recherche épidémiologique [50, 51]. L'objectif de l'échantillonnage en deux étapes est de recueillir des données sur certaines variables confondantes d'un sous-échantillon de l'échantillon original et d'appliquer, de façon statistique, l'information recueillie sur l'échantillon original et ce, afin de diminuer le coût associé à la collecte de l'information pour tous les sujets [51, 52]. Plusieurs variations du devis en deux étapes ont été proposées [52-55]. Différentes méthodes existent afin de sélectionner les sujets pour l'étape 2. D'abord, il est possible d'utiliser la méthode de sélection aléatoire où les sujets sont sélectionnés aléatoirement à la phase 2 à partir de l'échantillon de la phase 1 sans regard au statut de la maladie ou de l'exposition. Lorsque le devis de cohorte est utilisé, il est recommandé de sélectionner aléatoirement des sujets dans chacun des groupes d'exposition tandis que dans le devis de cas-témoins, les sujets doivent être sélectionnés aléatoirement parmi les cas et les témoins. Cette approche mène à un estimé non biaisé du risque relatif [49]. La deuxième option de méthode est le devis balancé. Dans ce type de méthodologie, les sujets de la phase 2 sont sélectionnés selon leurs caractéristiques « maladie/exposition » afin d'avoir un nombre égal de

sujets dans chaque cellule des tables 2x2. Cette stratégie diminue la probabilité d'obtenir des cellules trop petites, qui seraient responsables d'une trop large variance, en forçant une surreprésentation d'individus qui appartiennent à des petits groupes. Il a été montré que cette méthode est la plus efficace [46]. Bien que la méthode d'échantillonnage en deux phases soit très efficace, les ressources et le temps nécessaires sont énormes. Effectivement, l'accès aux sujets peut s'avérer une tâche ardue et le recrutement pour la deuxième phase peut demander énormément de temps. De plus, dû au fait qu'il peut être difficile de recruter les sujets pour la deuxième phase, cette méthode n'est pas recommandée lorsque l'événement d'intérêt est très rare, ce qui est fréquemment le cas dans les études pharmacoépidémiologiques. De ce fait, et sachant que des méthodes plus simples existent (ex : score de propension, variable instrumentale, etc), plusieurs études utilisent d'autres types de méthodes, de contrôle des variables confondantes non-mesurées.

Score de propension/calibration du score de propension/ « High-dimensional propensity score »

Le score de propension a été développé en 1983 par Rosenbaum et Rubin [56] et est défini comme étant la probabilité conditionnelle d'exposition à un médicament compte tenu de certaines caractéristiques individuelles des sujets [56-58]. Il représente la probabilité de recevoir un traitement plutôt qu'un autre et ce, en fonction des facteurs prédictifs associés au traitement. La valeur du score de propension peut varier entre 0 et 1. L'utilisation du score de propension comprend deux étapes : 1) l'étape de dérivation, c'est-à-dire l'étape du calcul du score et 2) l'étape d'ajustement dans les modèles, c'est-à-dire, l'application du score dans les modèles statistiques. Le score de propension est utilisé depuis plusieurs années afin de réduire les biais associés aux facteurs confondants dans les études observationnelles. L'utilisation du score de propension se base sur le fait que, dans les études cliniques randomisées, la randomisation à différents traitements permet de

diviser les sujets en deux groupes très similaires tandis que les groupes dans les études observationnelles peuvent différer sur la base de certaines caractéristiques. Le score de propension est normalement calculé à partir des données pertinentes disponibles des sujets en utilisant un modèle de régression multiple et en régressant les variables indépendantes sur l'exposition. Les individus avec un même score de propension estimé ont donc hypothétiquement la même probabilité d'être exposés au médicament d'intérêt et ce, nonobstant du développement de l'événement d'intérêt ou non. Une fois que le score de propension a été estimé, celui-ci peut être utilisé afin de contrôler pour les facteurs confondants dans une étude soit par l'appariement des sujets sur le score de propension ou par l'ajustement dans les modèles de régression multiples [58]. Toutefois, le score de propension traditionnel ne permet pas d'ajuster pour les variables confondantes inconnues. Ainsi, un score de propension qui n'inclut pas les variables confondantes non-mesurées comprend une erreur de mesure [59]. Afin de pallier à cette limite, la calibration du score de propension a été développée en 2005 [59]. La calibration du score de propension implique nécessairement une étude de validation et l'utilisation de données non-mesurées dans les banques de données administratives. Ces données peuvent être obtenues à partir de deux types d'études de validation : interne ou externe. La validation interne se fait sur un sous échantillon de l'échantillon à l'étude, tandis que la validation à l'externe se fait sur un échantillon totalement distinct de l'échantillon étudié [60]. Suite à l'obtention des données externes, des méthodes d'imputation sont utilisées afin d'appliquer les résultats obtenus dans la deuxième phase d'échantillonnage sur les sous-échantillons à l'échantillon total. L'obtention de données externes peut se faire selon les mêmes méthodes que l'échantillonnage à deux phases [60]. Une fois que l'imputation a été effectuée, il est donc possible de calculer le score de propension en tenant compte des nouvelles variables (obtenues dans la deuxième phase d'échantillonnage). Cette méthode est de plus en plus utilisée pour ses nombreux avantages. Cependant, l'accès aux données non mesurées dans les banques de données administratives peut s'avérer difficile et rendre l'étude

longue et coûteuse. Les scores de propension permettent de réduire l'erreur potentielle mais ne l'élimine tout de même pas.

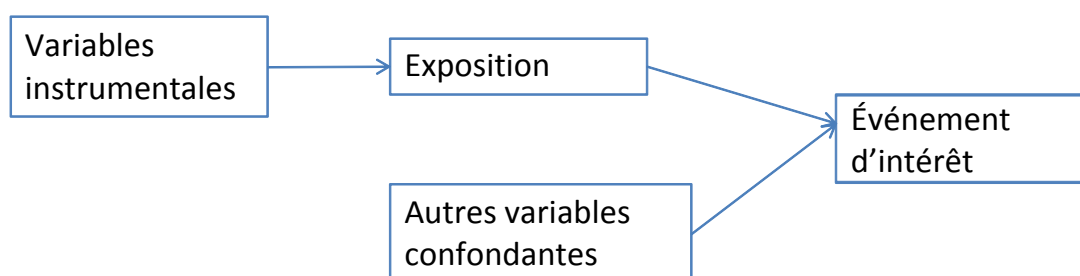
Le score de propension « high-dimensional » repose sur l'utilisation d'un nombre élevé de variables pertinentes, classé selon leur prévalence, pour la création du score, ce qui permet d'obtenir un meilleur ajustement que lorsque moins de variables sont utilisées [61]. Bien qu'un grand nombre de variables doivent être incluses dans le score de propension pour qu'il soit efficace, l'identification de variables potentiellement intéressantes demeure exigeante. Le score de propension « high-dimensional » est un algorithme qui permet d'identifier un nombre élevé de covariables dans les banques de données administratives, puis d'éliminer celles qui ont une prévalence trop faible ou un effet trop léger sur le contrôle du biais de confusion [62]. Le «high-dimensional propensity score» est une nouvelle méthode de contrôle des variables confondantes qui est de plus en plus populaire [63].

Variables instrumentales

Le biais de confusion relié aux variables non-mesurées peut aussi être contrôlé en partie par l'utilisation de variables instrumentales. Depuis quelques années, cette méthode est de plus en plus utilisée [64-67]. L'utilisation de variables instrumentales est une méthode en deux phases. Une variable instrumentale est définie comme étant une variable externe qui 1) influence le choix du traitement et 2) affecte l'événement d'intérêt uniquement via sa relation avec l'exposition. Il est à noter que toute information en lien avec le choix du traitement que la variable instrumentale comprend doit être indépendante de l'événement d'intérêt final (FIGURE 1). La deuxième phase implique la modélisation d'équations incluant la variable instrumentale [64, 68]. En réalité, l'information contenue dans la variable instrumentale insérée dans le modèle permet de mimer l'effet de la randomisation au traitement. Une limite importante de cette méthode se rapporte à la difficulté de sélectionner une variable qui puisse être assez associée au choix de traitement pour être qualifiée comme variable instrumentale. Les variables instrumentales

fréquemment utilisées sont la région (reliée à l'accessibilité au service) ainsi que l'année de graduation du prescripteur (peut influencer le choix de molécule) [69]. Une autre variable fréquemment utilisée comme variable instrumentale est la préférence de prescription des médecins [70]. Cette variable est définie comme étant la dernière prescription d'un type particulier de médicament ayant été prescrite par le médecin à un patient. Cette variable est fréquemment utilisée car sachant que le médecin a prescrit ce type de médicament à son dernier patient, il est plus probable qu'il utilise le même médicament chez son patient suivant (pour traiter la même pathologie). À elle seule, la technique de la variable instrumentale réussit à bien contrôler le biais d'indication[71]. Cependant, il est à noter que le choix de la variable instrumentale est controversé. Effectivement, aucune des variables n'est parfaite et le choix de celle-ci peut influencer les résultats obtenus. Dans une étude menée par Ionescu-Innu et collègues, les auteurs ont testé l'impact du choix de la variable instrumentale, en en utilisant neuf différentes, sur les estimés obtenus. La différence entre les résultats obtenus était grande et les intervalles de confiances différaient énormément. Les auteurs ont donc conclu que le choix de la variable instrumentale devait se faire de manière réfléchie afin de sélectionner la variable la plus fortement associée à l'exposition [71]. La difficulté associée au choix de la variable instrumentale renforce donc la nécessité d'utiliser d'autres méthodes de contrôle des variables confondantes non-mesurée en association avec celle-ci.

Figure 1: Schéma représentant la variable instrumentale



Méthodes utilisant des variables mesurées dans les banques de données administratives

Disease Risk Score

Le « disease risk score » a été développé initialement par Miettinen en 1976 [72], afin de permettre de contrôler pour les variables confondantes en utilisant uniquement des analyses stratifiées, empêchant ainsi de procéder à des analyses de régression logistique compliquées et mal comprises à l'époque. La méthode du « disease risk score » est une méthode analogue au score de propension. Cependant, plutôt que d'estimer la probabilité associée au traitement, comme le fait le score de propension, le « disease risk score » estime la probabilité d'occurrence de la maladie conditionnellement au fait d'être non-exposé à un traitement. Le « disease risk score » est une méthode reconnue pour contrôler les biais de confusion, mais il permet uniquement de contrôler pour les variables mesurées.

2.1.3 Scores de comorbidité

Le score de comorbidité est la méthode de contrôle des variables confondantes non-mesurées qui nous intéressent dans le cadre de cette thèse. Le score de comorbidité est simple d'utilisation et ne nécessite pas l'utilisation de variables externes à l'étude [73]. Les scores de comorbidité ont été développés entre autres pour leur utilisation dans les banques de données. Les scores de comorbidité validés sont utiles pour contrôler le biais de facteurs confondants non-mesurés dans les études épidémiologiques [35, 74]. Schneeweiss et collaborateurs soutiennent que l'utilisation de scores de comorbidité dans les études épidémiologiques présente deux avantages majeurs : 1) dans un modèle de régression multiple, il permet de diminuer considérablement le nombre de variables incluses dans le modèle et ainsi d'augmenter l'efficacité des analyses statistiques

comparativement à un modèle qui comprend toutes les comorbidités séparément; 2) un score de comorbidité valide simplifie le processus de sélection de variables et permet une meilleure comparaison entre les différentes études [75]. Dans la section qui suit, les différents scores de comorbidité existants seront décrits et leurs avantages et limites seront discutés. Cette section de revue sera subdivisée en cinq principales sections : a) Méthodes d'évaluation des scores de comorbidité; b) scores basés sur les données cliniques; c) scores basés sur les diagnostics présents dans les banques de données administratives; d) scores basés sur l'utilisation de médicaments; e) comparaisons des performances de scores.

Scores de comorbidité basés sur les données cliniques

Les premiers scores développés ne l'étaient pas nécessairement pour leur utilisation dans les banques de données administratives; cependant les méthodes utilisées pour développer ces scores sont encore utilisées de nos jours. Un des plus importants scores développé et toujours utilisé est le score de Framingham. L'étude de Framingham a été l'une des premières études à identifier les facteurs de risques cardiovasculaires [76]. L'étude de Framingham a commencé en 1948 par le recrutement d'une cohorte de 5209 hommes et femmes âgés de 30 à 62 ans qui étaient résidents de la ville de Framingham dans le Massachusetts. Les sujets ne devaient pas avoir développé de symptômes se rapportant à une maladie cardiovasculaire et ne devaient pas avoir eu d'infarctus du myocarde ou d'accidents vasculaires cérébraux. À l'aide de cette cohorte, les auteurs ont créé divers scores permettant d'évaluer les profils de risques cardiovasculaires des patients. Les méthodes utilisées par cette équipe pour développer les différents scores sont celles choisies dans le cadre de cette thèse afin de développer les scores de décès et d'institutionnalisation. Bien que les différents scores développés par l'équipe de Framingham ont permis de répondre à plusieurs interrogations liées aux maladies cardiovasculaires, ils ne permettent pas de contrôler pour le biais de prescription sélective dans les études pharmacoépidémiologiques menées à partir de banques de

données administratives et ce, pour deux raisons particulières : 1) le score se rapporte uniquement aux maladies cardiovasculaires, donc il n'englobe pas la santé globale des sujets et 2) il inclut des variables se rapportant aux données cliniques des patients, une information souvent non disponible dans les banques de données administratives.

Scores de comorbidités basés sur les codes diagnostics

The Cumulative Illness Rating Scale

Le « Cumulative Illness Rating Scale » (CIRS) a été développé en 1968 par Linn et ses collègues [77]. Le CIRS a été une des premières tentatives d'estimation et de quantification du concept de comorbidité. Dans l'étude originale, l'échelle a été développée afin d'estimer le fardeau médical des patients ou la capacité de survie des personnes âgées. L'hypothèse sous-jacente au développement de cet outil était que le vieillissement biologique des personnes âgées était différent du vieillissement chronologique de celles-ci.

Le CIRS est un index qui comprend plusieurs items regroupant au total 13 domaines qui représentent 13 systèmes organiques indépendants. Chaque item peut être coté de 1 à 4 pour un total de 56 points. Un score de 0 à un item ne représente aucune dysfonction, tandis qu'un score de 4 représente la présence d'une maladie pouvant influencer la survie du patient. L'index est rapporté comme un score continu et est représenté par une distribution normale légèrement décalée à droite. Le score ne peut être utilisé dans les banques de données, car les informations nécessaires pour la construction de celui-ci n'y sont pas disponibles. Les dossiers médicaux des patients sont donc nécessaires pour le calcul du score. D'ailleurs le CIRS a été développé pour son utilisation par les médecins afin qu'ils puissent extraire les informations à partir des dossiers médicaux des patients.

L'étude originale du CIRS a été basée sur l'extraction des données provenant de dossiers médicaux de 172 hommes qui avaient obtenu leur congé d'un hôpital

pour vétérans en 1964. L'objectif de l'étude était de déterminer si les patients âgés étaient plus résistants aux maladies que les moins âgés. Les auteurs ont comparés les taux de mortalité dans les différents groupes d'âge et ont trouvé que la mortalité était corrélée avec le score CIRS, mais pas avec l'âge. En 1992, Miller et collègues ont créé le CIRS-G pour une utilisation en gériatrie en se basant sur les items retrouvés dans le CIRS d'origine. Les items ajoutés ont été choisis à l'aide de la technique du « focus group ». Bien que ce score prédit bien le décès, il ne peut toujours pas être utilisé dans le cadre du contrôle du biais de « channelling » dans les banques de données administratives, car il se calcule à l'aide d'une évaluation médicale d'organe par organe [78].

Étant donné que l'objectif des travaux présents est de développer et de comparer un outil utilisable dans les banques de données administratives du Québec, le CIRS ne peut répondre aux critères nécessaires pour son utilisation dans ce type de banques de données.

Kaplan Feinstein Classification

La classification des comorbidités de Kaplan Feinstein (KFC) a été publiée en 1974 [79]. Le KFC est une échelle ordinale dérivée de l'analyse de 12 systèmes du corps humain. Cet outil considère les maladies se rapportant au système cardiaque, nerveux central, respiratoire, rénal, hépatique, gastro-intestinal, vasculaire périphérique, locomoteur ainsi que les maladies comme l'hypertension artérielle, les tumeurs, l'alcoolisme et un groupe de maladies autres. Chaque item peut être coté de 0 à 3 en utilisant différents critères. Cette échelle, comme celle du CIRS, représente une échelle de sévérité de la maladie et nécessite plusieurs informations afin d'attribuer des cotes aux patients.

Le KFC a été développé en utilisant les données de 188 hommes nouvellement diagnostiqué de diabète mellitus. Une approche par jugement, c'est-à-dire que le choix des items choisis se faisait à l'aide de consultations avec des spécialistes, a été utilisée pour développer l'outil. L'objectif spécifique de l'étude

était de montrer que la présence de comorbidité était une variable confondante cruciale dans les études et que cette variable était souvent omise des analyses statistiques. Les auteurs ont trouvé qu'une augmentation du score était associée avec une plus grande incidence de décès après le diagnostic du diabète. Lors de la création du KFC, le diabète était la maladie d'intérêt et n'était donc pas incluse dans l'échelle, car tous les patients en souffraient. Lors d'études subséquentes, le diabète a été ajouté à l'index pour les études ne portant pas sur les patients diabétiques. Cette échelle n'est pas adéquate pour le contrôle de variables confondantes pour les études dans la population âgée pour plusieurs raisons. Tout d'abord, cet outil a été développé dans une population très spécifique, soit les hommes diabétiques. De ce fait, les performances de l'outil pourraient varier grandement dans une population générale constituée d'hommes et femmes pas nécessairement diabétiques. De plus, l'outil a été développé dans une population adulte et donc, ces performances sont discutables dans la population âgée sachant que les caractéristiques associées à la santé de celle-ci sont très différentes de la population générale. Finalement, plusieurs informations sont nécessaires et sont non-disponibles dans les banques de données administratives.

Index of Coexistent Diseases

L'« Index of Coexistent Diseases » (ICED) a été développé en 1988 et une formule améliorée a été publiée par Greenfield et collaborateurs en 1991 [80]. L'objectif de l'étude était de développer une échelle qui refléterait l'augmentation du risque de décès et de l'utilisation des ressources. Les maladies co-existantes ont été définies comme étant des maladies autres que la maladie d'intérêt principale pour lesquelles le patient était hospitalisé et qui peuvent affecter la survenue de l'événement d'intérêt pendant la période d'observation. L'index prend en compte la sévérité des maladies concomitantes. La sévérité a été définie comme étant un concept qui reflète la probabilité de subir des complications qui augmenteraient les risques d'utiliser des ressources de santé ou les risques de décéder. L'ICED est une

combinaison de deux échelles : l' « Individual Disease Scale » (IDS) et la « Functional Severity Scale (FSS) ». L'IDS comprend 14 items avec une échelle de sévérité à cinq niveaux soit de 0 à 4 pour chacun des items. Le score total de l'IDS peut donc varier de 0 à 56. Les niveaux de sévérité pour chacun des items sont définis comme suit : 0- aucune maladie co-existante; 1- maladie asymptomatique; 2- maladie requérant un traitement avec symptôme léger; 3- maladie modérée à sévère et non-contrôlée par un traitement; 4- maladie sévère incontrôlée. Chaque item est défini explicitement à l'intérieur de chaque domaine. L'échelle de statut fonctionnel comprend 12 items (circulation, respiration, troubles neurologiques, statut de santé mentale, troubles urinaires, fécaux, problèmes de vision, d'ouïe, de la parole, alimentation, troubles de démarche et troubles moteurs) chacun coté entre 0 et 2. Les scores des deux échelles sont ensuite jumelés pour créer une dernière échelle, de 1 à 4, qui reflète le niveau de maladies co-existantes. Bien que l'ICED présente une très bonne validité, elle comprend de nombreux désavantages. D'abord, l'ICED n'est pas publiée (littérature grise) et elle est inutilisable dans le cadre d'une banque de données où l'information sur la sévérité des maladies est absente. De plus, des informations sur les symptômes et les résultats des tests de laboratoire sont nécessaires. Aussi, cette l'ICED est très complexe et demande beaucoup de ressources. Cependant, un avantage de l'ICED est que les événements d'intérêt considérés ne sont pas uniquement le décès. L'ICED a été construit afin de prédire les complications, les durées d'hospitalisation, les coûts de soins de santé ainsi que la mortalité. Cet index a été validé à plusieurs reprises. Les auteurs ayant développés cette échelle ont été les premiers à souligner qu'il était important pouvoir prédire des événements autres que le décès.

Charlson Comorbidity Index

Un score de comorbidité souvent utilisé dans les études utilisant des données provenant des banques de données administratives et qui a été adapté à plusieurs reprises est le « Charlson Comorbidity Index (CCI) » [31]. Cet index est le plus

utilisé pour contrôler le biais de prescription sélective. L'index de Charlson comprend 19 conditions choisies par des groupes d'experts. Il inclut le sida, les maladies cérébrovasculaires, les maladies pulmonaires chroniques, l'insuffisance cardiaque, les maladies des tissus connectifs, la démence, l'hémiplégie, la leucémie, les lymphomes malins, les infarctus du myocarde, les maladies vasculaires périphériques, les ulcères, le diabète, les maladies hépatiques, les maladies rénales ainsi que les tumeurs malignes. L'importance accordée à chaque maladie permet d'obtenir un score entre 0 et 31. L'index de comorbidité de Charlson a tout d'abord été développé dans le but d'expliquer la survie chez des patients inclus dans une étude longitudinale. L'index a été développé à partir de la revue des dossiers médicaux de 604 patients hospitalisés pendant un mois [31]. Les poids ont été calculés à partir des ratios de cote obtenus par les modèles de survie. Si le ratio était inférieur à 1,2, un poids de 0 était attribué pour cette maladie, si le ratio se situait entre 1,2 et 1,5, un poids de 1 était attribué, un ratio entre 1,5 et 2,5 donnait un poids de 2 et un ratio entre 2,5 et 3,5 donnait un poids de 3 et ainsi de suite. Dans cette étude, les performances de l'index ont d'abord été comparées à celles de l'unique outil existant et comparable à cette époque, l'échelle de Kaplan et Feinstein. La population à l'étude pour le développement du score comprenait tous les patients admis à l'hôpital du New York Hospital-Cornell Medical Center pendant un mois en 1984. Les patients ont été suivis sur une période d'un an. Les pathologies les plus fréquentes ont été caractérisées selon leur degré de sévérité. Une condition médicale co-existante était considérée uniquement si elle différait de la raison d'admission des patients. Par exemple, si un patient était admis pour une pneumonie, ce diagnostic était retiré du score. Les conditions médicales non communes, comme par exemple la sclérose en plaques, n'étaient pas incluses non plus dans le calcul du score. Le score a été développé pour son utilisation dans la population générale et n'est donc pas spécifique à la population âgée. À partir du taux de mortalité observé sur la période d'un an de cette étude, un index de maladies chroniques pondéré a été créé. La prévalence de mortalité était de 12% chez les patients ayant obtenu un score de 0,

de 26% chez ceux ayant obtenu un score de 1 ou 2, de 53% chez ceux ayant obtenu un score de 3 ou 4 et de 85% chez ceux ayant obtenu un score de 5 ou plus. L'index a été validé en 1987 dans une cohorte de 685 patients souffrant de cancer du sein. Ce groupe de patients présentait une comorbidité beaucoup plus faible. Seulement 14 % de l'échantillon a obtenu un score supérieur à 0. Les seuls prédicteurs significatifs pour les décès non associés au cancer étaient l'âge et les maladies concomitantes. Le risque relatif de décéder est de 2.4 pour chaque augmentation de point du score de comorbidité et de 2.3 pour chaque décennie d'âge. Charlson et ses collègues ont donc modifié l'échelle afin d'y inclure une pondération pour l'âge [81]. Ainsi, chaque décennie d'âge à partir de 40 ans ajoutait 1 point au score total. Ce nouveau score a donc été validé dans une cohorte de 218 patients post-opératoires suivis sur une période de cinq ans. L'index de comorbidité de Charlson présentait une augmentation du risque relatif de 1,4 pour chaque augmentation d'un point sur le score; le nouveau score quant à lui présente une augmentation du risque relatif de 1,45 pour chaque augmentation du score d'un point. Encore aujourd'hui, le score de Charlson est fréquemment utilisé et ses performances seront discutées dans la section 2.4.

Deyo Score

En 1992, Deyo et ses collègues ont assigné des codes CIM-9-MC à chacun des 19 diagnostics présents dans le score de Charlson [82]. En fait, les auteurs de cette étude ont ajouté la modification clinique des codes CIM-9. La CIM-9-MC est une modification clinique de la CIM-9 originale publiée par le gouvernement américain pour la codification de la morbidité aux États-Unis. La modification clinique permet de dresser un meilleur portrait des patients. Les codes sont donc plus précis. Les trois premiers chiffres retrouvés dans la CIM-9-MC sont identiques à ceux de la CIM-9 originale[83]. Les auteurs de cette étude ont montré que l'adaptation de l'index était associée avec une augmentation du risque de chirurgie de la colonne vertébrale. Cependant, une des limites importantes du Deyo Score est qu'il n'est pas

utilisable dans toutes les banques de données administratives, entres-autres, celles du Québec car les codes de modification clinique ne se retrouvent pas dans celles-ci.

Dartmouth-Manitoba Method

La méthode Dartmouth-Manitoba a été développée par Roos et ses collègues et était la première adaptation de l'index de Charlson pour son utilisation dans les banques de données [84]. Le score est basé sur les codes diagnostics de la 9^{ième} Classification internationale des maladies (CIM-9). Il inclut plus de pathologies que celles incluses dans le score de Charlson original. Conséquemment, la sensibilité du score DM-CI est supérieure à celle du Charlson [75]. Les auteurs ont publié ultérieurement une version améliorée du « Dartmouth-Manitoba Score » à laquelle ils ont ajouté la coagulopathie, les troubles neurologies, l'hypertension, l'arythmie, la pneumonie et la malnutrition comme maladies potentielles. La performance prédictive des modèles s'est grandement améliorée suite à ces insertions [85]. Dès lors, les auteurs ont montré que le poids attribué à chacune des maladies devait être ré-estimé dans certaines populations et ce, dépendant de l'événement d'intérêt choisi. Effectivement, les auteurs croient que les poids attribués dans cette population ne sont pas représentatifs de ceux qui pourraient être calculé dans une population plus ou moins malades ayant des caractéristiques de santé différentes. Cependant, il est rare que les pondérations soient recalculées, car cette technique peut être longue et ardue. Par ailleurs, en 2006, le DM-CI a été modifié afin d'y inclure les codes CIM-10.

D'Hoore Score

Le D'Hoore Score a été développé afin de combler deux lacunes principales des scores basés sur les codes CIM-9 qui avaient été développés précédemment : 1) il est connu que très peu de médecins utilisent les codes comprenant la modification clinique du CIM-9 et 2) la validité des codes incluant la modification clinique peut être questionnable [86]. Le score de d'Hoore est un score de Charlson pour lequel

seulement les trois premiers chiffres du CIM-9 sont utilisés, c'est-à-dire, seulement le CIM-9 n'incluant pas la modification clinique [86]. En utilisant les banques de données Québécoises Med-Echo, les auteurs ont montré que le score d'Hoore est performant. Leur étude incluait 940 patients admis pour un diagnostic principal de maladie cardiaque ischémique [87]. Les performances de ce score sont très élevées (c-statistique 0,75). Cependant bien que ce score soit beaucoup plus facile d'utilisation que les autres scores et qu'il présente de bonnes performances, celles-ci n'ont pas été documentées dans d'autres populations, par exemple, la population âgée.

Ghali Score

Cet indice de comorbidité vise à prédire la mortalité hospitalière chez des patients ayant subi une chirurgie coronaire. Afin de développer leur score, les auteurs ont utilisé les codes choisis par Deyo et al. [88]. Les auteurs du « Ghali score » ont attribué de nouveaux poids à chaque code diagnostic. La méthode choisie pour déterminer les poids était une régression logistique multiple pas à pas. L'approche utilisée était similaire à celle utilisée par Charlson et al. [31] excepté qu'ils ont utilisé un modèle de régression logistique plutôt qu'un modèle de survie. Les poids accordés ont été déterminés à partir de la méthode utilisée par Charlson et al.,[31]. Cette méthode d'attribution des poids demeure questionnable sachant qu'elle n'a pas été validée. D'ailleurs, dans leur article, les auteurs présentent un tableau montrant la c-statistique associée à l'utilisation du modèle pondéré versus l'utilisation des coefficients obtenus lors de la régression et les résultats montrent que la c-statistique provenant du modèle de régression est plus élevée (statistiquement différente) que la c-statistique provenant du modèle de pointage. Ceci représente une limite importante de cet outil sachant que les performances auraient plutôt dû être similaires car les poids auraient dû être attribués à partir des résultats obtenus dans le modèle de régression logistique. Aussi, cette étude comprend les mêmes limites que les scores développés précédemment et ne présente aucune nouvelle méthodologie de

développement. L'outil est très spécifique à une population particulière, soit les patients ayant subi des opérations coronaires.

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)

L'APACHE a été développé en 1983 par Wagner et al. afin de permettre le balancement des groupes à leur entrée dans une étude épidémiologique et ainsi, d'augmenter la crédibilité des études cas-témoins [89]. Les données ont été recueillies pour 2012 patients hospitalisés en unité de soins intensifs au George Washington University Medical Center. Seuls les patients n'ayant pas subi de chirurgie ont été inclus dans l'étude afin de limiter l'effet associé à la chirurgie. Les données détaillées sur la sévérité des maladies, les thérapies, les diagnostics à l'admission, l'historique pré-admission, les données démographiques ainsi que les informations sur le développement de l'événement d'intérêt ont été recueillies. Le score APACHE comprend deux composantes principales : 1) une mesure de sévérité des maladies chez des patients hospitalisés calculée à partir des données physiologiques et 2) un système de classification du statut de santé des patients avant leur admission à l'hôpital. La première composante consiste en une sommation de 33 mesures physiologiques pondérées, informations obtenues à partir des dossiers médicaux des patients. Un poids se situant entre 0 et 4 est assigné à chacune des mesures physiologiques et permet donc de refléter l'état réel d'un patient. Les 33 mesures physiologiques reflètent le degré de sévérité des maladies possibles pour sept systèmes vitaux : neurologique, cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinal, rénal, métabolique et hématologique [89]. Une limite de ce score est que les 33 mesures ne sont pas toujours disponibles dans les dossiers médicaux. Dans ce cas, les auteurs considèrent que la mesure n'est donc pas visée et lui attribue donc un score de 0. La seconde composante du score est un système de classification des maladies chroniques à l'admission. Quatre catégories sont possibles : 1) bonne santé, 2) limitations faibles à modérées; 3) limitations sérieuses; 4) restrictions sévères. Pour attribuer un score, un évaluateur doit réviser les dossiers médicaux des patients

et répondre à dix questions à choix multiples qui mèneront à l'une des circonstances citées ci-haut. La majorité des items mesurés dans les questions à choix multiples proviennent d'études précédentes sur le statut de santé des patients [90, 91]. Les quatre catégories ont été créées afin d'obtenir une évaluation générale du statut de maladies chroniques des patients six mois avant leur admission en unité de soins intensifs. Ce statut est directement relié à la survie hospitalière avec approximativement une augmentation du risque de décès de 4 fois chez les patients de type D comparativement aux patients de type A [89]. Bien que le score APACHE présente de bonnes performances, il a été développé pour une utilisation en clinique. Son utilisation est donc impossible dans le cadre d'études utilisant des données provenant des banques de données administratives.

Elixhauser Score

Le score de Elixhauser a été développé en 1998 [92] afin de corriger certaines lacunes provenant des scores dérivés de l'index de Charlson. L'objectif de cette étude était donc de développer une mesure de comorbidité améliorée pour son utilisation dans les banques de données d'hospitalisation. Les auteurs statuaient qu'il n'y avait pas d'évidence que l'information retrouvée dans le score de Charlson était complète sachant que le score incluait uniquement des conditions présentes dans une population définie soit celles des patients souffrant de cancer. Les événements à prédire étaient la mortalité à l'hôpital ainsi que la durée du séjour. Les auteurs ont montré que cinq concepts étaient importants pour définir le fardeau de santé d'un patient : 1) la raison principale d'hospitalisation (reflétée par le diagnostic à l'admission); 2) la sévérité du diagnostic; 3) les complications associées au diagnostic; 4) les comorbidités non-importantes ou tout autres conditions présentes au moment de l'admission qui peuvent influencer les soins accordés; et 5) des comorbidités importantes présentes à l'admission du patient qui ne sont pas associées directement au diagnostic principal ou à la cause d'hospitalisation. Cependant, celles-ci doivent augmenter la probabilité d'avoir une conséquence finale. Selon les auteurs, le seul critère à considérer pour le développement d'un

score de comorbidité est le critère n°5. Afin de qualifier les diagnostics secondaires reliés ou non au diagnostic principal, les auteurs ont utilisé la classification selon le « Diagnostic Related Group (DRG) »[93]. Lors du développement de l'outil, 41 comorbidités ont été identifiées à l'aide d'une revue de la littérature [31, 84, 94-99]. Les comorbidités présentant des fréquences trop faibles ou non associées statistiquement à une ou l'autre des événements d'intérêts choisis ont été exclues. Une force de l'étude est qu'ils ont testé l'hétérogénéité entre les comorbidités et lorsque celle-ci était très élevée, les diagnostics ont été fractionnés. La liste finale inclut 30 comorbidités déterminées à partir des codes ICD-CM. Le score a été validé à l'aide d'un échantillon de 1 779 167 patients ayant été hospitalisés en 1992 et ayant reçu un congé de l'hôpital. Bien que cet outil comprenne de nombreux avantages, ces limites tendent à surpasser ceux-ci. Par exemple, l'utilisation de ce score à partir de l'information retrouvée dans les banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec est assez difficile. En effet, seulement 1 code diagnostic est présent pour chacune des visites médicales et ce code ne représente donc pas une comorbidité selon la définition ci-dessus. Les banques de données MED-ECHO (banques de données hospitalières du Québec) sont donc nécessaires, car on se doit d'avoir accès à plusieurs diagnostics. Bien que dans la banque de données MED-ECHO une liste de 15 diagnostics est disponible pour chaque jour d'hospitalisation, il est impossible de déterminer quel est le diagnostic principal et quels sont les diagnostics secondaires. De ce fait, l'utilisation de ce score dans ce type de banques de données peut mener à un biais d'information important. De plus, cet outil sert à évaluer le risque de décès hospitalier et non le risque de décès dans la population générale. Aussi, dû à la faible prévalence de certains diagnostics, les auteurs ont choisis d'exclure ceux-ci du score. De ce fait, la généralisation à différents types de population devient plus difficile. C'est entre autres le cas pour la population de personnes âgées, car bien que certaines maladies ne soient pas prévalentes chez les plus jeunes, elles le sont chez les plus âgés. Finalement, bien que les auteurs ont effectué un travail important au niveau du choix

des comorbidités à inclure dans le modèle, ils ont choisi de ne pas attribuer de poids à chacune des maladies, c'est-à-dire que chacune des maladies compte de façon similaire, et donc ceci diminue la performance du score. Dû à toutes ces limites, l'Elixhauser n'est pas le choix optimal d'outil pour contrôler le biais de prescription sélective dans les études épidémiologiques portant sur la population âgée au Québec.

Geriatric Index of Comorbidity

Le « Geriatric Index of Comorbidity » est le premier outil développé spécifiquement pour son utilisation dans la population âgée [100]. L'objectif de cet index était d'adapter à la population âgée un indice de sévérité des maladies développé précédemment dans une population adulte : le « Greenfield's Individual Disease Severity ». La validation de cet outil a été faite auprès de 576 personnes âgées admises pour une première fois dans une unité d'évaluation et de réhabilitation gériatrique. Les maladies incluses dans cet outil sont celles qui ont été identifiées par Greenfield et collaborateurs[101]comme étant les 15 plus fréquentes chez les patients hospitalisés. L'outil développé subdivise ensuite les patients en quatre classes : 1) patients avec au moins une maladie identifiée et qui obtiennent un score de sévérité de 1 selon l'échelle de Greenfield; 2) patients avec une condition ou plus qui obtiennent un score de sévérité de 2 et ainsi de suite. Cet outil montre de très bonnes performances. Cependant, comme tous les outils qui évaluent la sévérité des symptômes, beaucoup de données cliniques sont nécessaires pour son utilisation et donc, cet outil est inutilisable à partir de l'information retrouvée dans les banques de données administratives québécoises.

Scores de comorbidité basés sur la délivrance de médicaments

Plusieurs scores de comorbidité basés sur la délivrance de médicaments ont été publiés dans la littérature. La revue de littérature a montré qu'un seul score avait été développé pour prédire le décès tandis que les autres l'ont été pour prédire les coûts

de santé. Dans les prochaines lignes, le score de décès sera présenté et ainsi que deux scores prédisant les coûts de santé. Nous avons choisi de présenter ces deux scores bien que leur événement d'intérêt ne soit pas considéré dans notre étude, car la méthodologie utilisée pour les développer est de grande qualité et mérite une attention particulière. De plus, les scores développés dans notre étude seront basés sur la délivrance de médicaments car il est connu que les codes diagnostics sont parfois non valides et ceci peut influencer la performance d'un score [102]

Von Korff's Chronic Disease Score

Le «Chronic Disease Score» (CDS) est une méthode de pointage qui permet de mesurer les risques de décéder dans l'année qui vient [30]. Le CDS a été développé à partir de la méthode du « focus group ». Les conditions qui ont été choisies pour être incluses dans le score étaient des conditions chroniques importantes. Les poids attribués à chacune des conditions identifiées ont été assignés par un groupe d'experts. Les quatre objectifs recherchés par Von Korff et al. étaient : 1) le score devait augmenter en fonction du nombre de maladies chroniques; 2) Le score devait augmenter en fonction de la complexité du traitement médicamenteux, 3) les maladies graves devaient présenter un score plus élevé que les maladies bénignes; 4) seuls les médicaments qui visent des maladies doivent présenter un score, c'est-à-dire que les médicaments servant à traiter les symptômes (ex : sédatifs, anti-inflammatoires) sont exclus du calcul du score. Le calcul du score était basé sur l'occurrence d'une délivrance d'un médicament. Les auteurs ne voulaient pas que l'adhérence au médicament influence le score et c'est une des raisons pourquoi ils ont exclus les médicaments portant sur le contrôle des symptômes de certaines maladies. .

Le CDS a été développé à partir de données provenant du « Group Health Cooperative Sound » (GHC) en 1985. Le GHC est un « Health Maintenance Organization » qui possède une banque de données pharmaceutiques. Le GHC est une organisation qui fournit des soins de santé à environ 370 000 américains soit

environ 13% de la population de Seattle en 1992 au moment de l'étude [103]. Treize pourcents des bénéficiaires étaient des personnes âgées de 65 ans et plus et aucun n'étaient des bénéficiaires de Medicare ou de Medicaid. La concordance entre les données provenant de ces banques et celles des dossiers médicaux se situait entre 89% et 100% [103]. Aussi, les données provenant de ces banques étaient très similaires aux données canadiennes sachant qu'aucune restriction n'était posée quant au remboursement des médicaments [104].

Lors de la validation du score, celui-ci était corrélé avec les visites médicales et l'âge, mais pas avec le sexe des patients [30]. Il a été noté que certains sujets avec un score élevé au CDS (>4) n'avaient pas eu de visite médicale au cours de l'année précédente. Ce résultat suggérait donc que ces patients avaient un statut de santé précaire, mais stable. Le CDS a aussi montré une validité de critère faible lorsqu'on comparait le score obtenu au CDS avec les résultats du Medical Outcomes Study Short Form 36 [105, 106]. Le score obtenu au CDS n'était pas non plus corrélé avec la dépression, l'anxiété, le statut de santé auto-rapporté ou la présence de douleurs chroniques. Dans un modèle de régression logistique, le CDS prédisait très bien l'hospitalisation avec un ratio de cote de 5,02 pour un score de 7 versus un score de 0 et le décès avec un ratio de cote de 9,84 pour un score de 7 versus 0. Lorsque les auteurs ont tenté de contrôler pour le nombre de visites médicales au cours de l'année précédente, aucun changement significatif n'a été rapporté. Finalement, lors de son développement, le CDS a démontré une bonne validité de construit et validité prédictive. Le CDS est un des outils existants les plus controversés. Effectivement, comme il sera démontré dans la section 2.4, les performances du CDS sont discutables dépendant de la population à l'étude. De plus, le CDS n'a jamais vraiment été mis à jour et est donc devenu désuet sachant qu'il y a beaucoup d'évolution dans les maladies et les traitements médicamenteux avec le temps. Il est vrai qu'il est toujours possible d'ajouter les nouveaux traitements existants aux catégories déjà existantes dans le CDS, mais ceci n'empêcherait pas que certaines maladies incluses dans le CDS (exemple : la goutte) sont maintenant très peu

prévalentes comparativement au moment où le CDS a été développé. De plus, à l'inverse, depuis 1992, certaines maladies sont devenues beaucoup plus prévalentes et préoccupantes et mériteraient catégorie supplémentaires. Aussi, le CDS ne tient pas compte des traitements donnés pour contrôler les symptômes (ex : antidépresseurs, benzodiazépines). Cependant, à ce jour, la dépression, l'anxiété ainsi que d'autres maladies que l'on traite les symptômes sont devenus un fardeau important et devraient être considérées dans des index servant à contrôler l'état de santé initial des patients qui entrent dans une étude. Malgré tout, le CDS est fréquemment utilisé dans les études sur banques de données administratives, car les données sur les délivrances de médicaments sont souvent plus valides que les données sur les diagnostics [37]. C'est entre-autre le cas pour les banques de données québécoises.

Medicaid RxModel

Le Medicaid RxModel (MRM), développé en 2001 par Gilmer et collaborateurs est un outil de prédiction des coûts de soins de santé basé sur les prescriptions médicamenteuses (classe AHFS) et se veut une restructuration du « Von Korff's Chronic Disease Score » [107]. L'étude de validation de l'outil a été réalisée auprès des bénéficiaires de Medicaid pour les états de la Californie, du Colorado, de la Géorgie ainsi que du Tennessee. Ces sujets devaient être bénéficiaires de la Sécurité Sociale du Revenu ou de l'assistance temporaire aux familles en besoin. Les auteurs ont de prime abord utilisé le CDS et le CDS pédiatrique (non discuté dans le cadre de cette thèse, car non pertinent pour la population âgée) comme structure de base pour leur modèle de prédiction. Par la suite, une revue pharmacologique et une évaluation empirique des médicaments utilisés par des sujets a été faite. La revue pharmacologique concernait la lecture des monographies de produits qui étaient déjà inclus dans le CDS. L'évaluation empirique a été faite sur 362 370 personnes avec incapacités et 1,5 millions de bénéficiaires sous sécurité sociale ou assistance temporaire. Cette étape servait à

identifier d'autres médicaments susceptibles de prédire des coûts de santé futurs. Le modèle de prédiction final comprenait près de 49 classes de médicaments dont plusieurs ne sont pas prescrits pour des maladies chroniques (ex : médicaments pour la nausée). Certaines limites à cet outil sont à souligner. Par exemple, le modèle a été développé dans une population mixte qui comprenait des enfants et des adultes. Les facteurs de risques d'augmentation de coûts peuvent être différents dans deux populations aussi hétérogènes. Aussi, dans le cadre des objectifs de notre étude, ce score n'était pas adéquat sachant qu'aucune personne âgée n'y avait été incluse et que le score n'a pas été validé dans cette population non plus. D'autre part, les facteurs associés à l'augmentation des coûts de santé peuvent être très différents des facteurs associés au décès ou à l'institutionnalisation et ne représentent pas nécessairement l'état de santé initial des patients. Pour toutes ces raisons, ce score ne peut pas être un comparateur de ce que l'on cherche à développer, d'autant plus qu'il n'a pas été développé pour contrôler le biais de prescription sélective. Par contre, ce score méritait notre attention car c'est un des seuls qui a été développé à partir de la consommation médicamenteuse, méthode que l'on souhaitait utiliser dans le cadre du développement de nos scores.

RxRisk Model

Le RxRisk Model (RRM) est un autre outil développé afin d'évaluer les coûts de soins de santé [108]. Le point de départ pour le développement de cet outil est le CDS et le CDS pédiatrique. Les raisons qui ont poussé les auteurs à développer un nouvel outil sont multiples. Tout d'abord, les auteurs soutiennent que le CDS a été développé exclusivement pour la population adulte. Dans leur cas, ils cherchaient à développer un outil utile dans la population pédiatrique. Cette raison est pertinente sachant qu'elle est aussi ce qui a poussé notre équipe à développer un nouvel outil, qui lui, serait validé dans une population de personnes âgées. Dans un second temps, les auteurs soutiennent que le CDS comprend plusieurs catégories inappropriées pour un modèle utilisé pour prédire les coûts de santé. Dans notre cas,

certaines catégories du CDS ne sont pas appropriées pour prédire le décès ou l'institutionnalisation. Par ailleurs, les auteurs soutiennent qu'étant donné le fait que le CDS a été développé à partir des données du « Group Health Cooperative of Puget sound », ce score est moins valide, car les pratiques médicales seraient différentes des pratiques médicales courantes. Pour toutes ces raisons, les auteurs ont choisi de développer un nouveau score. La méthodologie utilisée pour développer cet outil est similaire à celle utilisée pour développer le Medicaid RxModel et est de grande qualité. Cependant, cet outil ne peut pas être utilisé pour prédire d'autres événements que les coûts de soins de santé et il a été développé dans une population pédiatrique et adulte donc, il est inutilisable dans une population âgée. Certaines des méthodes utilisées pour développer nos scores sont similaires à celles-ci.

2.1.4 Méthode d'évaluation des scores

En l'absence d'une mesure étalon pour la 'comorbidité réelle', la construction et l'évaluation d'un score de comorbidité sont complexes [73]. L'évaluation des scores dans la littérature se fait habituellement en évaluant la performance de ceux-ci, c'est-à-dire, en évaluant leur capacité à prédire l'événement d'intérêt. La performance des scores s'évalue normalement dans une cohorte de validation et non la cohorte de construction du score. La performance des scores de comorbidité est fréquemment évaluée à l'aide de la c-statistique, ainsi que des statistiques associée à la spécificité et à la sensibilité des outils. La c-statistique fournit de l'information sur la capacité du score à discriminer les patients qui ont réellement l'événement d'intérêt de ceux qui ne l'ont pas [109]. La c-statistique se rapporte à la performance prédictive d'un score [110]. Elle peut être utilisée lorsque l'événement d'intérêt est binaire et sa valeur représente la proportion de paires de patients (1 cas et 1 témoins) pour laquelle le patient qui développe l'événement d'intérêt (cas) a un score calculé prédit plus élevé que le patient qui ne développe pas l'événement d'intérêt (témoins). La c-statistique varie habituellement entre 0.5 et 1.0. Une c-statistique de 0.5 indique que le score ne discrimine pas du tout entre les

cas et les témoins tandis qu'une statistique qui s'approche de 1.0 indique que le score discrimine parfaitement [111]. Une c-statistique entre 0.7 et 0.8 est généralement considérée comme acceptable tandis qu'une c-statistique entre 0.8 et 0.9 est considérée comme excellente [111]. Une comparaison des différentes courbes ROC, obtenues à partir des statistiques de sensibilité et spécificité du score, et des c-statistique obtenues pour les différents scores, permettent de discriminer entre les différents outils. D'autres outils auraient pu être utilisés pour évaluer la performance des scores. C'est le cas entres-autres du score de Brier ou du coefficient de détermination (R^2). Cependant, ces méthodes statistiques ne sont pas utilisées dans les autres études et donc, l'utilisation de ces méthodes ne nous auraient pas permis de comparer avec ce qui se fait dans la littérature.

2.1.5 Comparaisons des différents scores

Plusieurs études ont tenté d'évaluer les performances des scores existants et ce, dans diverses cohortes de patients possédant des caractéristiques différentes. Le score le plus souvent comparé à d'autres est le « Charlson Score ». Les deux scores les plus souvent utilisés dans les banques de données canadiennes et québécoises sont le score de Charlson (et ses dérivés) et le « Chronic Disease Score ». Ils sont les seuls scores qui possèdent les caractéristiques nécessaires pour être utilisés avec les données provenant des banques de données administratives (telles que celles de la RAMQ). Le tableau 1 présente les performances des différents scores tandis que la section 2.1.6 décrit de façon plus explicite les performances des scores fréquemment utilisés pour le contrôle du biais de confusion. La revue effectuée ne peut être qualifiée de systématique. Cependant, les mots clés utilisés étaient performance, comorbidity index, validity, prediction tool.

Tableau 1: Comparaison des différents scores de comorbidité

Outil-1	Outil-2	Population à l'étude	Source de données	Événement d'intérêt	Méthode de comparaison	Résultats	Référence
Charlson	Kaplan-Feinstein	685 femmes avec cancer du sein	Données de dossiers médicaux	Décès	Tableaux, courbes de survie, analyses de Cox, % de la variance expliquée	Une méthode de développement de score basée sur un jugement clinique ne produit pas de meilleures performances qu'une méthode empirique	Charlson et collaborateurs 1987 [31]

Charlson	Kaplan-Feinstein	88 Patients de 45 ans et moins ayant le cancer du cerveau ou de la gorge	Données de dossiers médicaux	Décès	Courbes de survie, modèles de Cox, tableaux de fréquence	Aucune différence dans la capacité des scores de prédire la survie, mais le KFC est plus difficile à utiliser	Singh et collaborateurs 1997 [112]
Charlson	Kaplan-Feinstein	404 patients avec cancer du sein	Dossiers médicaux et banque de données Medicare	Décès	Modèles de Cox	Charlson meilleur que KFC. Charlson avait aussi une meilleure fiabilité inter-évaluateur. Charlson plus facile à utiliser.	Newschaffer et collaborateurs 1997 [113]

Charlson	Index of Co-existent disease	891 patients avec arthrite rhumatoïde ou ostéoarthrite	Banque de données hospitalières	Décès	Analyses de survie, Modèle de Cox	Charlson prédit légèrement mieux que ICED	Gabriel et collaborateurs 1999 [114]
Charlson	CIRS	362 patients avec blessures de la moelle épinière	Dossiers médicaux	Décès, durée de séjour à l'hôpital	Modèles de régression linéaire, R^2	Charlson prédit mieux le décès mais CIRS prédit mieux durée de séjour	Rochon et collaborateurs 1996 [115]
Charlson	Kaplan-Feinstein et ICED	79 patients obtenant un congé à l'hôpital	Dossiers médicaux	Réadmission à l'hôpital	Fidélité	Charlson est le plus fidèle	Waite et collaborateurs 1994 [116]
Charlson	Kaplan-Feinstein et ICED	302 patients ayant subis une prostatectomie	Dossiers médicaux	Décès	Analyses de Cox, Courbes ROC	KFC a présenté de meilleures performances	Krousel-Wood, 1996 [117]

Charlson	Kaplan-Feinstein et ICED	451 patients avec cancer de la prostate	Dossiers médicaux	Décès	Analyses de survie Kaplan-Meier et Cox	ICED légèrement meilleur	Albertson et collaborateurs 1996 [118]
Charlson	APACHE	Adultes ≥ 17 ans admis en unité de soins intensifs	Données cliniques et données hospitalières	Décès	C statistique	Charlson a présenté une performance mauvaise (c-stat : 0.626 vs. 0.808) pour le APACHE	Quach, et collaborateurs 2009 [119]
Charlson	Kaplan-Feinstein	426 patients avec cancer du poumon de stade 1 qui ont complété une chirurgie d'ablation du poumon	Données provenant des dossiers médicaux	Décès	Régression logistique	Le Charlson prédit mieux le décès que le Kaplan Feinstein	Wang Chien-Ying et collaborateurs 2007 [120]

Charlson	APACHE	469 patients d'âge adulte admis en soins intensifs dans un hôpital universitaire	Données provenant des dossiers médicaux	Décès	c-statistique	Aucune différence statistiquement significative entre les 2 scores	Christensen, S., 2011 [121]
----------	--------	--	--	-------	---------------	---	--------------------------------

2.1.6 Comparaisons entre les scores de comorbidité fréquemment utilisés à partir des données des banques de données canadiennes et québécoises

Depuis les années 1990, nombreuses sont les publications visant à comparer les performances des scores de comorbidité. Les techniques d'évaluation des scores ont évolué d'années en années. La c-statistique a fait son apparition et l'utilisation de courbes ROC est devenue plus fréquente. En 2000, Schneeweiss et Maclure ont réalisé une revue de littérature visant à comparer les performances des différents scores de comorbidité [75]. Leur revue de littérature a permis d'identifier six différents scores de comorbidité : quatre versions du «Charlson Score» (Dartmouth-Manitoba, Deyo, D'Hoore et Ghali) et deux versions du «Chronic Disease Score». La deuxième version du «Chronic Disease Score» (CDS) n'est pas décrite ci-haut, car elle est habituellement utilisée pour prédire les coûts reliés aux soins médicaux plutôt que les événements cliniques et sa méthodologie est très similaire à celle du CDS-1. Afin de comparer les différents scores entre eux, Schneeweiss et collaborateurs ont rapporté le coefficient de corrélation multiple de Pearson (r^2) pour les variables dépendantes continues (modèle de régression linéaire) ainsi que la c-statistique pour les événements dichotomiques dépendamment des modèles statistiques utilisés dans chacune des études. Cette étude a permis de montrer que les scores avaient été validés dans différents types de population et présentaient des performances acceptables (c-statistique entre 0.64 et 0.82). Cependant, aucun score n'a été testé dans un échantillon de personnes âgées vivant à domicile. Cet article montre que les variables les plus fortement associées aux événements cliniques comme la mortalité sont l'âge et le sexe. Ces deux variables à elles seules présentent une c-statistique près de 0.60 et ce, dans toutes les études. Les auteurs ont conclu que les scores n'apportaient qu'une modeste amélioration suite à l'ajustement pour l'âge. D'autre part, selon cette revue, l'outil qui présentait les meilleures performances était le d'Hoore avec une c-statistique de 0.76 (lorsqu'ils tiennent

uniquement compte du score+âge et sexe), ce qui signifie que dans 76% des cas, les patients développant l'événement d'intérêt, dans ce cas-ci le décès, avaient un score plus élevé que les patients ne décédant pas. Cependant, cette étude comprend une importante limite : il est impossible de comparer les statistiques c-entres-elles pour deux raisons : 1) la population à l'étude est très différente dans chacune des études et 2) les intervalles de confiance des c-statistique ne sont pas présentés. Ceci nous empêche donc de conclure sur la différence entre les outils.

En 2001, Schneeweiss et collaborateurs ont publié un autre article portant sur la performance des index de comorbidité [73]. Cette fois, ils ont appliqué les six scores retrouvés lors de la revue de littérature dans une même banque de données. La population à l'étude incluait tous les résidents de la Colombie-Britannique âgés de 65 et plus au 31 mars 1996 qui avaient consommé au moins un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un bloqueur de canaux calciques entre le 1^{er} janvier 1995 et le 31 décembre 1997. L'événement d'intérêt primaire était le décès durant la période de suivi d'un an tandis que les événements d'intérêts secondaires étaient l'admission dans un centre de personnes âgées, l'hospitalisation, le nombre de visites médicales et les dépenses associées à des services médicaux durant l'année de suivi. La banque de données utilisée est réputée valide et fiable [122, 123]. Les données incluses dans cette banque sont très similaires aux données retrouvées dans les banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec. Le score qui a montré la meilleure performance pour prédire le décès à 1 an est celui de Romano avec une c-statistique de 0.77 lorsque l'âge et le sexe étaient inclus dans le modèle [85]. L'amélioration de la c-statistique par rapport au modèle comprenant uniquement l'âge et le sexe est de 0.09. Par la suite, le score de Deyo vient au second rang tandis que le d'Hoore et le Ghali performant moins bien. Le CDS versions 1 et 2 montrent des performances plus faibles avec des c-statistique de 0.738 et 0.718 respectivement lorsque le score est utilisé comme une variable continue. Au niveau de l'institutionnalisation, qui est un événement important à considérer dans la population âgée, tous les scores prédisent bien cet événement

d'intérêt avec une c-statistique allant de 0.776 à 0.813. Or, l'âge et le sexe, par eux-seuls, présentent une c-statistique de 0.776. Donc, si l'on considère le score de Romano, qui lui, associé à l'âge et le sexe présente une c-statistique de 0.813, montre une augmentation uniquement de 4%. Il est pertinent de se demander cela vaut la peine d'utiliser ces scores qui peuvent compliquer l'analyse des données. D'autre part, ces résultats montrent que les scores basés sur des codes CIM performant mieux que les scores basés sur la délivrance de médicaments dans la population âgée. Cependant, le CDS a été développé il y a déjà plusieurs années et, sachant que de nouveaux médicaments sont mis sur le marché à toutes les années, il est possible qu'il soit désuet et donc, ne permet plus de produire des résultats se rapprochant à ceux basés sur les codes diagnostics. De plus, il a été montré qu'une diminution de la performance du CDS peut être associée à la fenêtre de temps utilisée [73]. Lorsqu'un devis de cohorte est utilisé, les médicaments sont évalués dans l'année précédant le T0 et l'événement d'intérêt dans l'année suivante et donc, les changements de médicaments ne sont pas pris en compte et la fenêtre de temps est très large. Finalement, les auteurs suggèrent qu'une étude similaire devrait être faite dans d'autres banques de données afin de confirmer ces résultats.

En 2004, la même équipe a tenté de réévaluer la performance de ces six mêmes instruments dans différentes banques de données [33]. Ils ont utilisé une méthodologie similaire à l'étude précédente. Les banques de données utilisées étaient celles de la Colombie-Britannique (n=141 161), du New-Jersey (n=235 881) et de la Pennsylvanie (n=230 913). L'objectif de cette étude était d'évaluer les changements de performances associés à l'utilisation des différentes banques de données. L'événement primaire était le décès sur une période d'un an. Encore une fois, le score de Romano a présenté les meilleures performances à prédire le décès dans les différentes populations avec une c-statistique allant de 0.754 chez le groupe de patients souffrant de maladies cardiovasculaires provenant du New-Jersey et une c-statistique de 0.771 chez la population âgée générale de la Colombie-Britannique (C-B). Les résultats ont aussi montré que le CDS performait beaucoup mieux dans la

cohorte de Colombie-Britannique que toutes les autres cohortes. Dans l'étude précédente ainsi que dans cette étude, les patients de la C-B sont tous des patients souffrants de maladies cardiovasculaires. Bien que les différences absolues de la c-statistique soient faibles, les auteurs suggèrent d'utiliser le score présentant les meilleures performances sachant que la c-statistique est très peu sensible pour détecter des changements lorsque les performances sont très élevées [124]. Malgré les performances acceptables de ces scores, les auteurs suggèrent de développer de nouveaux scores et de les valider dans différentes cohortes et différentes banques de données pour tenter de diminuer le plus possible le biais de prescription sélective. De plus, les données présentées sont limitées uniquement à la prédiction du décès, mais il serait intéressant de pouvoir prédire d'autres événements de santé toutes aussi pertinentes que le décès.

2.1.7 En résumé

En résumé, bien que plusieurs index de comorbidité aient été développés au cours des dernières années, plusieurs d'entre eux présentent de nombreuses limites qui entraînent une diminution de leur efficacité. À notre connaissance, aucune validation de ces scores n'a été effectuée dans les banques de données administratives du Québec. Une des premières limites associées à la majorité des outils est le manque de rigueur dans le choix des variables insérées dans les modèles. Les items considérés dans les outils développés jusqu'à présent se basent majoritairement sur des faits cliniques mais très peu sur des revues de littérature exhaustive. Aussi, excepté le « Geriatric comorbidity index », tous les scores ont été développés pour être utilisés auprès d'une population adulte. Ces scores présentent donc des performances acceptables, mais qui pourraient être améliorées s'ils avaient été développés dans une population spécifique de personnes âgées. Effectivement, les adultes souffrent de beaucoup moins de maladies chroniques que les personnes âgées et ceci peut influencer les performances des scores développés dans une population plus jeune. Aussi, au moins deux études ont montré que même si la c-

statistique était très peu sensible au changement lors de valeurs élevées, il était possible d'obtenir des statistiques c supérieures à 0.80 [60]. D'autre part, une autre limite associée aux scores développés précédemment est le manque d'informations quant à la méthode de développement. Les descriptions sont souvent très succinctes et aucune méthode validée n'est utilisée pour développer l'outil. Dans le cadre des travaux menés dans cette thèse, la méthode du « Framingham Heart Study » a été utilisée lors du développement des différents scores. Cette méthode sera décrite dans la section méthodologie. Une des limites de tous les scores existants est qu'ils ont tous été développés selon un devis de cohorte. Ce devis est très efficace lorsque l'entrée dans la cohorte est choisie selon un événement particulier mais dans le cas présent, les personnes âgées sont sélectionnées aléatoirement sans événement précis pour définir leur entrée dans la cohorte. Nous avons cherché à combler cette lacune dans notre étude en utilisant un devis de cas-témoins niché dans une cohorte. Pour ce qui est des scores basés sur les codes diagnostics, dû à la validité discutable de ceux-ci dans les banques de données administratives, le nombre de maladies incluses dans le score peut être sur- ou sous-estimé. Ceci peut entraîner un biais d'information important. Par ailleurs, Mikaeloff et collaborateurs ont montré que le choix de l'événement d'intérêt pour le développement d'un score de comorbidité était très important. Ils ont montré que le décès ne constituait pas un événement d'intérêt optimal dans une population d'enfants dû à sa très faible prévalence [125]. Scheeweiss et collaborateurs ont aussi souligné l'importance du choix de l'événement d'intérêt [75]. Sachant que certains facteurs associés au décès sont non-prédictibles (ex : accident de voiture), il est possible que la variance non-expliquée soit très grande et que le décès ne représente pas l'événement d'intérêt optimal dans une population âgée. De plus, la prévalence de décès est très élevée et est donc non-discriminante. Dans le cadre de nos travaux, nous avons ajouté l'institutionnalisation comme possible événement d'intérêt pour le développement d'un score de prédiction servant à contrôler pour le biais de prescription sélective.

2.2 Revue clinique de l'importance du choix de l'événement d'intérêt et des facteurs associés à l'institutionnalisation et au décès

Cette section de la revue de littérature vise à démontrer l'importance du choix des événements d'intérêt dans le développement d'index de comorbidité portant sur la personne âgée. Les conséquences étudiées sont le décès et l'institutionnalisation. Cette section de la revue sera divisée en deux parties : 1) importance de l'institutionnalisation versus le décès comme événement d'intérêt; 2) facteurs associés à l'institutionnalisation et au décès dans la population âgée.

2.2.1 Pourquoi l'institutionnalisation et le décès sont-ils des événements d'intérêt dans la population âgée?

Les personnes âgées de 65 ans et plus représentaient, en 1996, 12% de la population québécoise. Entre 1998 et 2006, la proportion d'aînés a connu une augmentation importante et, en 2010, 14,1% des Québécois avaient 65 ans et plus. Cette proportion pourrait atteindre 29.7% d'ici 2051 [126]. Ce phénomène est entre-autre associé à l'arrivée massive des baby-boomers dans le groupe des aînés [127]. L'accentuation du vieillissement n'est pas particulière à la situation québécoise. Par exemple, les États-Unis, l'Irlande, la Nouvelle-Zélande et l'Australie prévoient des augmentations de proportion de personnes âgées aussi importantes qu'au Québec [128]. Cette augmentation de la proportion de personnes âgées peut avoir un impact important sur l'accroissement de la demande de soins et services médicaux. D'ailleurs, l'Institut National de Santé Publique du Québec prévoit une demande accrue en soins de longue durée et prévoit des répercussions considérables sur les dépenses reliées à ces soins. Cette augmentation accrue est entre-autres associée au fait que plusieurs mesures ont été mises en place dans les dernières années pour favoriser le vieillissement en santé et ainsi, augmenter

l'espérance de vie. Entre 1960 et 2009, l'espérance de vie globale des Canadiens est passée de 71,1 ans à 81,2 ans. Cette augmentation de l'espérance de vie pourrait faire grimper d'environ 2,1% par année les dépenses gouvernementales associées aux soins de santé des personnes âgées [129]. L'hébergement des personnes âgées représente une des dépenses les plus importantes [130]. Près de 11.5% des personnes âgées sont institutionnalisées au Québec [131]. En 2008, au Québec, 34 887 personnes âgées ont été institutionnalisées en centre d'hébergement de soins de longue durée et 64 535 ont été hébergées en résidence privée avec services. L'institutionnalisation est un événement d'intérêt important dans la population âgée sachant que celle-ci est souvent suivie de plusieurs conséquences négatives comme la réduction de la qualité de vie ainsi que le décès [132].

2.2.2 Facteurs de risque d'institutionnalisation et de décès

Pour pouvoir développer un outil qui prédit bien l'événement d'intérêt et qui est applicable à la réalité clinique de la population âgée, il est important de connaître les facteurs de risque potentiellement associés à l'événement d'intérêt, dans le cas présent, l'institutionnalisation et le décès. Plusieurs études ont évalué l'association entre les différentes maladies et le risque d'institutionnalisation et de décès. Les maladies qui ont été le plus souvent étudiées face à leur association avec le décès ou l'institutionnalisation sont les maladies cardiovasculaires, cérébro-vasculaires, l'hypertension artérielle, les néoplasmes, les fractures, les maladies musculo-squelettiques, les maladies respiratoires, les maladies du système nerveux central, la dépression, la démence et l'Alzheimer, le diabète et les troubles métaboliques, les problèmes digestifs et les maladies génito-urinaires [133-139]. Les études concernant les facteurs de risque de décès sont très souvent concordantes et montrent que dans la population âgée, toutes les maladies sont des prédicteurs importants de décès.

Plusieurs revues systématiques et méta-analyses ont étudiés les facteurs associés à l'institutionnalisation. En 2000, Miller et collaborateurs ont mené une

revue de littérature portant sur les facteurs prédictifs d'hébergement chez les personnes âgées [140]. Bien que cette revue soit très informative, elle ne comprend que des études ayant été menées à partir de sources de données américaines. Dans cette étude, les auteurs n'ont pas rapporté les risques relatifs ou ratio de cote provenant des études primaires, ils les ont plutôt classifiés en nombre d'études montrant des résultats non-significatifs, nombre d'études montrant que les facteurs prédictifs sont des facteurs de risques et en nombre d'études montrant que les facteurs prédictifs sont des facteurs protecteurs. Ils ont aussi divisé les différents facteurs prédictifs en catégories en se basant sur la classification proposée dans le modèle conceptuel développé par Andersen et Newman [141] soit en facteurs prédisposants, facteur facilitants et facteur de besoin. Au niveau des variables prédisposantes, la majorité des études (42/55) ont montré que l'âge était un facteur de risque de décès. Au niveau du sexe, l'association n'est pas aussi évidente, 40 études sur 47 ont montré des résultats non-significatifs. Certaines études ont aussi évalué l'impact du soutien social sur le risque d'institutionnalisation. Les auteurs ont montré que vivre seul était associé à une augmentation du risque de décès (26/41 contre 15/41 non-significatifs). Il a aussi été montré qu'être marié protégeait contre le décès (8/ 21). La majorité des autres variables associées au soutien social montrent des résultats protecteurs pour les sujets ayant un soutien social plus élevé. Au niveau des variables facilitantes, la majorité des auteurs n'ont pas montré que le revenu était associé à l'institutionnalisation. Finalement, pour ce qui est des variables associées aux besoins, les auteurs de cette étude ont montré que dans la majorité des études (25/33), le déclin cognitif était un facteur prédictif important d'institutionnalisation. Par contre, au niveau de la démence et de la maladie d'Alzheimer, peu de conclusions peuvent être tirées, car cinq études ont montré une association positive tandis que cinq études ont montré des résultats non-significatifs. En rapport avec les maladies chroniques, les résultats sont souvent controversés. Par exemple, pour les maladies cardiovasculaires, quatre études ont montré qu'elles étaient un facteur de risque d'institutionnalisation, deux études ont montré qu'elles

étaient protectrices et neuf études n'ont pas démontré d'associations statistiquement significatives. Ce résultat est très similaire à celui observé pour les maladies cérébrovasculaires et les néoplasmes.

En 2010, Luppia et collaborateurs ont mené une revue systématique de 36 études visant à identifier les facteurs prédictifs d'institutionnalisation dans la population âgée [142]. Afin de structurer les résultats, ils ont eux aussi utilisé le cadre conceptuel proposé par Andersen et Newman [141]. Ils ont finalement classé les résultats montrant une évidence forte, modérée, faible ou des résultats non-concluants quant à leur association avec le risque d'institutionnalisation. Au niveau des facteurs montrant une forte évidence d'association avec l'institutionnalisation, l'âge, l'ethnicité, le fait de rapporter un faible statut de santé, un déclin fonctionnel et cognitif, la démence ainsi que le nombre de prescriptions en font partie. Un faible statut social ainsi qu'un faible niveau d'activité physique et la présence de diabète sont des facteurs ayant montré une évidence modérée face à leur association avec le risque d'institutionnalisation. Le statut matrimonial a montré de faibles évidences d'association avec l'institutionnalisation. L'association entre le sexe, le statut de vie (célibataire ou en couple), le niveau d'éducation, le revenu, l'hypertension artérielle, les accidents vasculaires cérébraux, l'arthrite, les maladies respiratoires, l'incontinence urinaire, la dépression et le nombre d'hospitalisations antérieures et le risque d'institutionnalisation n'a pu être confirmée.

Une autre étude de Luppia et collaborateurs en 2010 [143] visait à identifier les facteurs associés à l'institutionnalisation chez les patients sans démence. L'étude comprenait 1500 personnes âgées de plus de 75 ans qui étaient des participants de l'étude Leipzig Longitudinal Study on the Aged (LEILA 75+). Les facteurs qui se sont montrés associés au risque d'institutionnalisation étaient l'âge, le soutien social (vivre avec d'autres personnes vs. vivre seul), la perception de la santé (en bonne santé vs. en mauvaise santé), la présence de déficience fonctionnelle, le déclin cognitif, l'infarctus du myocarde et le nombre de visites chez le spécialiste dans l'année précédente. Par ailleurs, deux facteurs se sont montrés plus fortement

associé à l'institutionnalisation : la présence de dépression (ratio des taux de survie (HR) : 9.91; 95%CI : 2.02-48.55) et les accidents cérébraux-vasculaires (HR : 4.86; 2.15-10.98).

Plusieurs autres facteurs ont été identifiés comme étant des facteurs de risque ou des facteurs protecteurs d'institutionnalisation. Le tableau 2 présente différentes études qui ont été recensées et qui visaient à évaluer les facteurs de risques d'institutionnalisation. On y retrouve aussi une colonne sur la possibilité ou non, d'inclure ces variables dans nos outils.

Tableau 2: Facteurs associés à l'institutionnalisation dans la population âgée

Facteurs associés	Résultats risque	Possibilité d'inclure dans nos outils	Références
Age	Entre 1.04 et 2.04	Oui	[144-147]
Sexe	NS	Oui	[133, 134, 146-148]
Ethnicité	Entre 1.61 et 4.50	Non	[145, 146, 148]
Revenu	1.45; 3.36	Oui (article 3)	[146, 147]
Education	NS	Oui (article 3)	[134]
Statut matrimonial	Entre 1,54 et 2,74	Oui (article 3)	[144-147]
Réseau Social	NS	Oui (article 3)	[148]
Chute	Entre 1.16 et 2.69	Non	[133-135, 144, 146,
Démence	Entre 1,54 et 7,70	Non (excluts)	[133, 134, 144, 148]
Diabète	Entre 1.13 et 2.49	Oui	[134, 144, 148]
Incontinence urinaire	Entre 1.20 et 9.52	Oui	[134, 144, 146]

Déclin du niveau d'activités quotidiennes	Entre 1.72 et 4.40	Non	[144, 145]
Cancer	NS	Oui	[134, 147]
Maladie du système nerveux	Entre 1.40 et 2.80	Oui	[134, 147]
Maladies respiratoires	NS	Oui	[134, 147]
Arthrite	NS	Oui	[134, 147]
Hypertension	Entre 1.04 et 7.88	Oui	[134, 147, 148]
Maladies cardiovasculaires	NS	Oui	[134, 148]
Nombre de médicaments consommés	NS	Oui	[147]
Maladies cérébrovasculaires	Risque augmenté chez les patients souffrants de maladies cérébrovasculaires	Oui	[149]
	Taux d'institutionnalisation	Oui	[150]
	Parkinson statistiquement plus élevé chez PD que non PD		

2.3 Résumé de la recension des écrits

De cette revue de littérature on peut conclure que les index de comorbidité existants sont majoritairement désuets car ils ont pour la majorité été développés il y a quelques années et peu d'entre eux ont été mis à jour. La mise à jour d'un index est très importante sachant que les problèmes de santé publics et surtout l'utilisation de médicaments évoluent très rapidement et très peu sont adaptés aux banques de données de soins de santé telles que celle de la RAMQ. Aussi, une autre limite à souligner est que les index de comorbidité existants ont été pour la majorité développés dans une population d'adultes âgés de 18 ans et plus, et non spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus. La performance des scores dans la population âgée est donc souvent plus faible que dans la population générale. D'autre part, les scores de comorbidité existants ont été développés en majorité selon des modèles statistiques ou un « focus group », mais les méthodes ont rarement été combinées. La revue de littérature a aussi permis de montrer que les facteurs de risque d'institutionnalisation sont aussi souvent différents des facteurs de risque de décès. D'autre part, l'institutionnalisation pourrait être un bon événement d'intérêt à considérer sachant que la proportion de personnes âgées vieillissantes grandit et que les taux d'institutionnalisation sont en hausse. L'institutionnalisation est aussi un événement d'intérêt dans les études observationnelles qui visent à évaluer l'impact des médicaments sur la santé publique

Suite à ces constatations, plusieurs hypothèses de recherche ont été développées. D'une part, un index de comorbidité développé spécifiquement pour une population âgée vivant à domicile aurait une meilleure performance pour prédire le risque de décès qu'un index de comorbidité développé dans une population tous âges confondus. D'autre part, un index de comorbidité basé sur le risque de décès n'est peut-être pas adapté aux études menées chez les personnes âgées, où l'institutionnalisation est fréquemment considérée comme événement d'intérêt. Il apparaît donc pertinent, dans cette population, de développer un index de

comorbidité basé sur l'institutionnalisation. Enfin, certaines caractéristiques de patients qui sont non rapportées dans les banques de données administratives, telles qu'habitude de vie, facteurs socio-démographiques et autres, pourraient compromettre la validité des scores existants puisqu'ils sont fréquemment associés à l'utilisation médicamenteuse.

Chapitre 3 : Objectifs Spécifiques

Cette étude a fait l'objet de trois articles scientifiques qui sont soumis à différents journaux pharmacoépidémiologiques.

3.1 Objectifs de l'article 1

Phase 1 : Développer un outil de prédiction des risques de décès dans la population âgée non-démence du Québec à partir de l'information sur la délivrance de médicaments des banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)

- A. Revoir les méthodes de développement de score
- B. Revoir les facteurs associés au décès
- C. Développer l'index
- D. Déterminer ses performances

Phase 2 : Comparer les performances de l'outil avec les performances des outils déjà existants

- A. Comprendre les méthodes d'évaluation de performances
- B. Appliquer les index existants dans notre cohorte

3.2 Objectifs de l'article 2

Phase 1 : Construire un index de prédiction de l'institutionnalisation dans la population âgée du Québec

- A. Développer un modèle théorique basé sur des expertises cliniques et sur les données de la littérature
- B. Comparer les facteurs associés au risque d'institutionnalisation et de décès

C. Déterminer les performances du score d'institutionnalisation

Phase 2 : Évaluer l'impact du choix de l'événement indésirable et de la population pour la construction de l'index de comorbidité

A. Comparer les performances du score de décès et du score d'institutionnalisation dans la même population à l'étude

B. Évaluer la performance du score dans une population démente (stabilité du score)

3.3 Objectifs de l'article 3

Phase 1 : Valider le score de décès dans une population de personnes âgées non-démences ayant participé à l'Étude sur la Santé des Aînés (ESA)

A. Établir les performances du score dans une cohorte autre que la cohorte initiale

Phase 2 : Évaluer l'impact de variables externes non-mesurées dans les banques de données

A. Déterminer si certaines variables externes sont des prédicteurs de décès

B. Évaluer si l'absence de ces variables dans les banques de données administratives entraîne une diminution de la performance du score de comorbidité basé sur le décès

Chapitre 4 : Méthodologie

4.1 Stratégie générale

Les scores de comorbidité développés dans le cadre de cette recherche reposent sur les médicaments d'ordonnance comme prédicteurs de mortalité ou d'institutionnalisation. La population à l'étude est celle d'une cohorte rétrospective composée d'un échantillon aléatoire de 87 389 personnes âgées de 66 ans et plus qui étaient bénéficiaires du programme public d'assurance médicaments du Québec entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2009. La population à l'étude fut répartie aléatoirement en une cohorte de développement (n=61 172; 70% de la cohorte source) et une cohorte de validation (n=26 217; 30% de la cohorte source). Une analyse cas-témoins intra-cohorte a été réalisée afin d'identifier les médicaments associés à la probabilité de survenue de décès (le Geriatric Comorbidity Score décrit dans l'article 1) puis d'institutionnalisation (article 2). Chaque cas de décès ou d'institutionnalisation fut apparié à quatre témoins sur le groupe d'âge, le sexe, et la date d'entrée dans la cohorte. L'exposition médicamenteuse fut recueillie pendant une fenêtre de temps de 12 mois avant la date index (date de survenue de l'événement chez les cas). Des modèles de régression logistique conditionnelle multivariés ont été utilisés pour tenir compte de l'appariement des cas et des témoins. Dans la cohorte de développement, les scores ont été développés à l'aide de la méthode du Framingham Heart Study [76] et leur performance évaluée dans la cohorte de validation par la c-statistique et l'aire sous la courbe mesurée à l'aide de la méthode des « Receiver Operating Curves ». Celle-ci a ensuite été comparée à celle de scores publiés dans la littérature (le Chronic Disease Score et le Charlson Index). Pour déterminer l'impact de l'inclusion de variables non rapportées dans les banques de données administratives, le Geriatric Comorbidity Score a été appliqué dans une population de personnes âgées non-démentes qui ont participé à l'Étude sur la Santé des Aînés (ESA) et pour lesquelles des caractéristiques

sociodémographiques (statut marital, revenus et autres), de santé mentale et troubles du sommeil étaient disponibles (article 3).

4.2 Méthodologie spécifique: Développement du score de comorbidité de décès (article 1) et d'institutionnalisation (article 2)

La première étape dans le développement du score de décès (Geriatric Comorbidity Score) et d'institutionnalisation fut l'identification de facteurs potentiellement prédictifs, à partir d'une revue de littérature exhaustive présentée au Chapitre 2. Contrairement aux scores publiés qui sont basés uniquement sur une seule méthode d'identification des facteurs associés (focus groups ou relations statistique), le Geriatric Comorbidity score se base sur trois sources d'identification soit, la revue de littérature, la validation des facteurs retrouvés dans la revue de littérature par une gériatre pour déterminer leur vraisemblance clinique ainsi que l'association statistique.

Tel que dans les études publiées dans la littérature, la cohorte source (n= 87 389) fut répartie aléatoirement en deux sous-cohortes, soit une cohorte de développement (n= 61 172; 70% de la cohorte source) et une cohorte de validation (n= 26 217; 30% de la cohorte source). Cependant, alors que les études publiées ont fait appel à des modèles analytiques de cohorte, le développement et la validation des scores ont été effectués à partir d'une analyse cas-témoins intra-cohorte. Nous sommes d'avis que l'analyse cas-témoins intra-cohorte est préférable à des modèles de cohorte dans ce cas-ci car il est possible de prendre en compte l'exposition aux médicaments qui a eu lieu immédiatement avant la survenue de l'événement d'intérêt. En revanche, dans une cohorte, il est fréquent de déterminer l'exposition aux médicaments à la date d'entrée dans la cohorte et d'utiliser des modèles de Cox pour évaluer les risques d'événements qui peuvent survenir quelque temps plus tard [151]. Il est vrai que des modèles d'analyses plus complexes peuvent être utilisés dans les études de cohorte pour prendre en compte la dynamique des profils

d'utilisation médicamenteuse, comme par exemple, des variables d'exposition qui sont dépendantes du temps. Cependant, vu le nombre considérable de médicaments considérés dans le développement de scores de comorbidité, ces modélisations deviennent difficiles à mettre en œuvre. Ceci irait donc à l'encontre de la raison d'être des scores de comorbidité, qui visent à simplifier les modèles d'analyse. D'autre part, le devis cas-témoins intra-cohorte a été choisi car dans le cas présent, l'entrée dans la cohorte n'est pas défini par un événement clinique comme dans les autres scores (ex : hospitalisation, survenue d'une maladie ou prise d'un médicament). Ayant 10 ans de suivi, les sujets exposés auraient donc dû être sélectionnés aléatoirement sur la période de suivi. Ceci aurait eu pour impact de diminuer le nombre d'événements détectés et donc, la puissance statistique. Le problème est moins important pour le décès car l'incidence est élevée mais l'institutionnalisation est un événement plus rare. En sélectionnant les sujets sur la base de la survenue de l'événement, on s'assurait donc d'avoir tous les cas et un échantillon représentatif de témoins.

4.2.1 Population cible

La population cible de l'étude était celle de personnes âgées vivant à domicile.

4.2.2 Population à l'étude

La cohorte a été constituée à partir d'un échantillon aléatoire de 87 389 sujets âgés de 66 ans et plus, et membres du régime d'assurance-médicaments du Québec entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2009. Cet échantillon correspond à environ 10% des membres âgés. Cet effectif est expliqué par les limites imposées par la RAMQ. Cette cohorte avait déjà été acquise pour un projet antérieur, pour lequel 125 000 sujets (les 87 389 sujets composant cette cohorte et 37 611 sujets déments) étaient nécessaires. Il est à noter que le nombre maximum de sujets fournis par la RAMQ pour un projet de recherche est de 125 000.

4.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour s'assurer d'avoir au moins un an de données historiques dans les banques de données RAMQ, les sujets devaient être âgés de 66 ans et plus et être membres du régime public d'assurance-médicaments depuis au moins un an avant la date d'entrée dans la cohorte. De plus, ont été exclus les consommateurs d'inhibiteurs de cholinésterase (ChI), qui sont utilisés comme traitement de première ligne pour ralentir le déclin cognitif des personnes atteintes de démence modérée à sévère [152]. On considère que ces sujets représentent une population spécifique de personnes âgées pour laquelle les facteurs associés à l'institutionnalisation et au décès sont potentiellement très différents de ceux des autres personnes âgées. Conformément aux index de comorbidité basés sur les ordonnances délivrées, aucune exclusion n'a été faite sur la base de diagnostics médicaux présents dans la banque de données de la RAMQ. Par exemple, les sujets pouvaient avoir reçu un diagnostic de démence sans être traités et ont donc été inclus. Cette règle de décision a été appliquée à l'ensemble des maladies non traitées.

4.2.4 Durée de suivi de la cohorte

Puisqu'il s'agit d'un échantillon aléatoire de personnes âgées, l'entrée dans la cohorte n'est pas conditionnelle à un événement ou caractéristique particulière. Chaque membre de la cohorte a été suivi à partir de son entrée dans la cohorte (à partir du 1^{er} janvier 2000) jusqu'au premier des événements suivants: décès, institutionnalisation, ou fin de la période d'étude (31 décembre 2009). Les séjours à l'urgence ou les hospitalisations n'étaient pas des événements de censure.

4.2.5 Sources de données

Les données utilisées pour cette étude proviennent de trois banques de données administratives de la RAMQ: 1) Banque des bénéficiaires, qui inclut des données sur le groupe d'âge, sexe, région de résidence, et caractéristiques du plan de

couverture des membres; 2) Banque de données des services pharmaceutiques; 3) Banque de données des services médicaux.

La banque de données des bénéficiaires est un registre comprenant tous les membres adhérents à l'assurance médicaments du Québec. Les données retrouvées dans cette banque sont l'âge, le sexe, la région de résidence, le type de couverture. Cette banque de données nous permet également de savoir si les sujets sont assurés ou non et par quel type de régime, et quelles sont leurs périodes de couverture. Toute l'information disponible dans la banque de données des bénéficiaires se trouve à l'annexe 1. Pour l'étude, cette banque fut utilisée d'une part pour confirmer que chaque sujet à l'étude était couvert depuis au moins un an avant la date d'entrée dans la cohorte, et d'autre part pour obtenir des données sur les groupes d'âge et le sexe. Pour des raisons de confidentialité, la RAMQ ne fournit pas la date de naissance sans l'approbation de la Commission d'Accès à l'information; seul un groupe d'âge est disponible (66-69; 70-74; 75-79; 80-84; > 85 ans).

La banque de données des services pharmaceutiques couvre les médicaments d'ordonnance délivrés à plus de 92,7% des résidents âgés de 65 ans et plus[153]. Seuls les médicaments inclus dans la liste des médicaments remboursés par la RAMQ et délivrés en ambulatoire sont répertoriés dans cette banque. Les médicaments en vente libre, délivrés à l'hôpital, ou payés directement par le patient (en anglais "out-of-pocket") ne sont pas inclus. Dans le cadre de cette étude, les données suivantes ont été extraites: la classe pharmacologique des médicaments codée selon la classification de l'«American Hospital Formulary Service» (AHFS), la durée du traitement prescrite, la quantité délivrée ainsi que la date de délivrance. La liste complète de l'information rapportée dans la banque de données des services pharmaceutique est disponible en annexe 1.

La banque de données des services médicaux de la RAMQ comprend tous les services médicaux rendus facturés par les médecins sous la base de rémunération à l'acte. Tous les services médicaux sont enregistrés, incluant services ambulatoires, à l'urgence, ou à l'hôpital (soins courte ou longue durée). La banque de données comprend de l'information sur le type de service ou de procédure (codé à partir de la

classification canadienne des diagnostics, thérapeutiques et procédures chirurgicales), la date du service, le lieu du service (ambulatoire, salle d'urgence, hôpital, unité de soins de longue durée ou institution) ainsi que le code diagnostic selon la Classification Internationale des Maladies, Version 9 (CIM-9). Dans le cadre de cette étude, l'information sur le lieu du service était nécessaire pour identifier les personnes institutionnalisées. De plus, les dates de service ont été utilisées dans l'algorithme d'identification des décès. L'information disponible dans la banque de données des services médicaux se retrouve dans l'annexe 1.

Les données extraites de chacune de ces banques de données ont été croisées à partir du numéro d'assurance maladie (NAM) du patient qui a été brouillé par la RAMQ pour des raisons de confidentialité. Le NAM est un identifiant unique qui demeure inchangé dans le temps. Le croisement de ces banques de données permet ainsi d'obtenir, pour chaque sujet, des données longitudinales d'acquisition de médicaments d'ordonnance et de soins médicaux sur un long terme. Le croisement des banques de données de la RAMQ a été effectué dans de nombreuses études pharmacoépidémiologiques.

4.2.6 Définition des cas et des témoins

Cas de décès

Les cas de décès retenus pour le développement du score de décès sont ceux qui n'ont pas été institutionnalisés auparavant. Ceci était pour s'assurer que les scores de décès et d'institutionnalisation seraient deux scores distincts.

Pour des raisons éthiques et d'accès à l'information, les dates de décès des sujets ne sont pas fournies aux chercheurs par la RAMQ. Un algorithme a ainsi été élaboré afin d'identifier les décès à partir des banques de services médicaux et de services pharmaceutiques de la RAMQ. Les sujets étaient considérés décédés si aucun service médical et pharmaceutique ne se retrouvait dans les banques de données RAMQ pendant une période d'au moins 90 jours. Pour la dernière année à

l'étude (2009), une absence de services médicaux et pharmaceutiques dans les trois mois précédant le 31 décembre a été considérée comme un décès. Cet algorithme a pu être utilisé car les personnes âgées sont, pour la majorité, adhérents au programme public d'assurance-médicaments (92.7% de la population âgée) et une fois qu'ils le deviennent, ils le demeurent jusqu'à leur décès ou s'ils quittent la province. Une absence de services pharmaceutiques peut être observée chez les patients hospitalisés car les banques de la RAMQ n'incluent pas les médicaments acquis à l'hôpital. Par conséquent, l'absence de services médicaux était également exigée. Cependant, il est possible que cette méthode surestime le nombre de cas. Par exemple, si un patient est en très bonne santé, il est possible qu'il n'utilise aucun service médical ou pharmaceutique pendant une période de 90 jours et donc, ce sujet serait considéré comme décédé bien qu'il ne le soit pas. On a assigné la date de décès à la date du dernier service pharmaceutique ou médical. Afin de s'assurer de la validité de cette méthode, des analyses de sensibilité ont été menées en utilisant une période d'absence de services de 180 jours, et le même nombre de sujets décédés a été identifié. De plus, dans le cadre de l'article 3, les données sur les dates de décès étaient disponibles pour les sujets de l'Étude sur la Santé des Aînés, ce qui nous a permis de vérifier l'algorithme. Dans cette sous-étude de validation, la totalité des sujets était bien classée (résultats de cette validation présentés en Section 5.4.3).

Cas d'institutionnalisation

Les patients institutionnalisés ont été identifiés à partir du code de lieu de l'acte. La date d'institutionnalisation correspondait à la date du premier service rendu dans un établissement dont le code était associé à un centre d'accueil. Les codes sélectionnés étaient 1X5 et 2X5, soit des centres d'accueil publics ou privés. Dans le cadre de ces travaux, nous n'avons pas retenu les codes 0X4 et 0X5 qui représentent des centres hospitaliers de soins de longue durée, car ces codes ne représentent pas des institutionnalisations définitives. Cette méthode de sélection des cas peut entraîner une sous-estimation du nombre de cas. En effet, si un patient est institutionnalisé et n'utilise pas les services de l'institution où il est, aucun code

d'acte se référant à une institution d'hébergement ne se retrouvera dans la banque de données. Cette limite est peu plausible sachant que le patient doit être évalué par un médecin de l'établissement lorsqu'il y fait son entrée.

Témoins

Un total de quatre témoins par cas a été sélectionné selon la méthode de densité d'incidence (« incidence density sampling »). Selon cette méthode, les témoins sont sélectionnés parmi tous les sujets présents au moment de la survenue de chaque cas ("risk set"). Par conséquent, un sujet peut servir de témoins à plus d'un cas s'il est ré-échantillonné plusieurs fois, et un témoin peut devenir un cas s'il développe l'événement d'intérêt plus tard dans le temps. En revanche, un cas ne peut servir de témoins ultérieurement car il est censuré de la cohorte au moment de la survenue de l'événement. Chaque témoin fut apparié au cas sur le groupe d'âge (65-69; 70-74; 75-79; 80-84; 85 et plus), le sexe et la date d'entrée dans la cohorte (\pm 1 mois). Le nombre de quatre témoins par cas a été choisi car l'augmentation de la puissance statistique est très faible au-delà de quatre témoins par cas [154].

La date index correspond à la date de survenue des cas (décès pour l'article 1 ou institutionnalisation pour l'article 2) pour les cas. La date index de chaque cas a été assignée à ses témoins appariés.

4.2.7 Définition des variables indépendantes (développement du score)

Dans les études publiées à ce jour, l'identification des médicaments et autres facteurs potentiellement associés au décès repose essentiellement sur une seule méthode d'identification soit des associations statistiques ou des groupes de discussion ("focus groups") avec des experts. Dans le cadre de notre étude, trois méthodes concomitantes ont été utilisées: revue exhaustive de la littérature, révision des facteurs potentiels par une gériatre, et associations statistiques à partir des données de l'étude. Une revue exhaustive de la littérature a permis d'identifier les

facteurs les plus probablement associés à une augmentation du risque de décès ou d'institutionnalisation. Par la suite, les médicaments et autres facteurs présents dans les banques de données de la RAMQ ont été inclus dans le modèle a priori. Les résultats de la revue de littérature sont présentés, dans cette thèse, au Chapitre 2, Recension des écrits.

A partir de la revue de littérature, les pathologies suivantes ont été identifiées comme étant associées au décès: hypertension artérielle, diabète, maladie de Parkinson, psychoses, troubles associés à la démence, anxiété et troubles du sommeil, dépression, maladies cardiovasculaires, hypercholestérolémie, maladies respiratoires, maladies vasculaires (incluant accidents cérébro-vasculaires), troubles gastriques, infections, ostéoporose, glaucome et incontinence urinaire. Comme le Geriatric Comorbidity Score est basé sur les délivrances médicamenteuses et non des diagnostics, les médicaments pour traiter ces maladies ont été identifiées. Le tableau 3 présente les médicaments qui ont été considérés. Chacune de ces variables était mesurée de façon dichotomique: utilisation ou non. Ces médicaments ont été sélectionnés à partir de du code de l'«American Hospital Formulary Service» (AHFS). Les doses et la durée d'utilisation n'ont pas été prises en compte car nous sommes d'avis que, par définition, un score de comorbidité se doit d'être simple et facile d'utilisation. La prise en compte de ces données complexifierait énormément l'algorithme. Effectivement, si les doses et la durée d'utilisation avaient été pris en compte, les classes AHFS n'auraient pu être utilisées car celles-ci englobent différents médicaments. Dans ce cas, nous aurions été dans l'obligation de considérer chacun des médicaments individuellement (codes Anatomical therapeutic Classification), ce qui aurait fait plus d'une centaine de variables indépendantes dans le modèle de régression logistique. De ce fait, la puissance statistique aurait été trop faible pour pouvoir détecter des effets. Cette limite est discutée au Chapitre 6, Discussion de la thèse.

Certaines interactions potentielles ont été évaluées dans le modèle. Il est à noter que dans le modèle final, les interactions n'ont pas été retenues car elles n'amélioreraient pas la performance des scores et ajoutaient beaucoup de complexité.

Tableau 3: Codes AHFS utilisés pour chacune des conditions médicales

Condition médicale	Médicaments d'intérêts	Code AHFS
Ostéoporose	Bisphosphonates, Raloxiphene, Calcitonine, Teriparatide	922400, 681612, 682400
Incontinence urinaire	Oxybutinine, Antimuscariniques,	120808
Psychose, troubles associés à la démence	Antipsychotiques	281608
Cholestérolémie	Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	240608
Diabète	Antidiabétiques	682000, 682002, 682004, 682005, 682008, 682012, 682016,
Dépression	Antidépresseurs	281604
Anxiété, troubles du sommeil	Benzodiazépines	282408
Maladies vasculaires	Anticoagulants, Réducteurs plaquettaires, thrombolytiques	201200, 201204, 201208, 201214, 201216, 201218, 201220
Infections	Antibiotiques*	081200, 081202, 081206, 081207, 081208, 081212, 081216, 081218, 081220, 081224, 081228

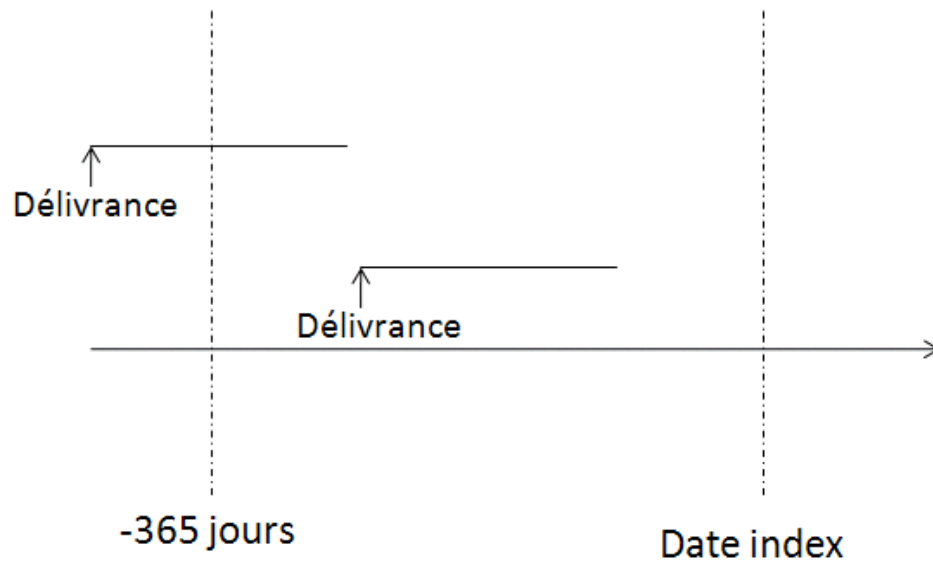
Reflux gastriques, problèmes d'estomac	Inhibiteurs de pompes à protons	562836	
Hypertension	Antihypertenseurs, diurétiques	240800, 240820, 240892, 243204, 243220, 402800, 402808, 402812, 402820, 402824, 402892	240816, 240844, 243200, 243208, 243240, 402804, 402810, 402816,
Parkinson	Antiparkinsoniens, Adamantanes, Précurseurs de la dopamine	283600, 283608, 283616, 283632, 283692	283604, 283612, 283620,
Maladies respiratoires	Agonistes α et β -adrénergique, sympathomimétiques, antagonistes des récepteurs de leucotriènes	121200, 121208, 481024, 680400, 861600	121204, 121212,
Maladies cardiovasculaires	Médicaments cardiovasculaires, cardiotropes, antiarythmiques, cariotoniques, divers	240000, 240408, 240440, 240492	240404,
Glaucome	Gouttes ophtalmiques	522000, 524020	

* Étant donné la prévalence élevée d'utilisation d'antibiotiques et la chronicité d'utilisation, les antibiotiques ont été caractérisés dans le modèle selon leur classe individuelle.

4.2.8 Fenêtre de temps

L'exposition aux médicaments a été évaluée dans les 12 mois précédant la date index qui, rappelons-le, est définie comme étant la date de survenue de l'événement (décès ou institutionnalisation). Les patients étaient exposés à une classe de médicaments donnée s'ils avaient eu au moins une délivrance du médicament d'intérêt dans les 12 mois précédant la date index. Les patients qui avaient reçu une délivrance d'un médicament plus de 12 mois avant la date index devaient avoir une ordonnance encore active pour être classés comme exposés, c'est-à-dire que si l'on additionne la durée prescrite à la date de délivrance, la date obtenue se situe dans les 12 mois précédant la date index. La figure 2 représente le schéma des expositions. Étant donné que cette définition est assez large elle pourrait, dans certaines circonstances, mener à un biais d'information. Par exemple, un patient pourrait être classé à tort comme exposé s'il a utilisé un médicament que de façon aiguë et non chronique. Cependant, sachant que les maladies considérées dans le score sont des maladies chroniques, il est peu probable qu'un patient utilise un médicament de façon aiguë, c'est-à-dire qu'une seule fois dans l'année. De plus, si cela arrive, c'est sûrement parce qu'il changera de molécule, mais, il utilisera probablement un médicament de la même classe thérapeutique (AHFS). Afin d'évaluer l'impact potentiel de ce biais, nous avons refait les analyses en prenant une période de trois mois précédant la date index et les résultats se sont avérés similaires.

Figure 2: Mesure de l'exposition à partir des ordonnances délivrées



* Dates de prescriptions actives déterminées à partir de la date de délivrance et la durée prescrite

4.2.9 Analyse des données

Développement du score

Le développement des scores s'est fait en utilisant la méthode de Framingham décrite par Sullivan et collaborateurs en 2004 [155]. La méthode comprend sept étapes listées ci-dessous et détaillées par la suite:

- 1) Estimer les paramètres du modèle multivarié
- 2) Organiser les facteurs de risque en catégories et déterminer les valeurs de référence
- 3) Déterminer la catégorie de référence pour chaque variable
- 4) Déterminer de combien d'unités de régression, chaque catégorie s'éloigne de la catégorie de référence

- 5) Choisir une constante
- 6) Déterminer le nombre de points pour chaque catégorie de chaque facteur de risque
- 7) Déterminer le risque associé à chaque point du score

Ces sept étapes sont décrites ci-dessous.

1) Estimation des paramètres du modèle

La première étape consiste à effectuer des analyses bivariées entre chacune des variables indépendantes (exposition identifiée par la revue de littérature et validée par une gériatre) et chacun des événements d'intérêt dans la cohorte de développement (institutionnalisation et décès). Les analyses bivariées permettent de déterminer l'association entre chaque variable indépendante (exposition médicamenteuse) et les événements d'intérêt. Les variables indépendantes ayant présenté une association statistiquement significative avec l'événement étaient considérées comme prédicteurs potentiels et ont été retenues pour les analyses subséquentes (pour cette étape de l'étude, le niveau de signification statistique a été établi à 0.20).

Par la suite, des modèles de régression logistique multivariés conditionnels ont été construits. Conformément aux analyses cas-témoins intra-cohorte, l'association entre un médicament donné et le risque de décès ou d'institutionnalisation a été mesurée à partir d'un odds ratio (OR), qui est une bonne estimation du risque relatif lorsque l'événement est rare [151]. La méthode de pas à pas descendant ("backward stepwise selection") [156] a été utilisée pour sélectionner les variables indépendantes devant être conservées dans le modèle final. Cette méthode s'effectue à partir d'un modèle contenant toutes les variables indépendantes et pas à pas, les variables non significatives sont retirées du modèle. Puisque cette étape est cruciale dans la création d'un score de prédiction, nous avons aussi utilisé une sélection ascendante et bidirectionnelle des variables [156] afin d'évaluer la stabilité du modèle. Les variables ayant obtenu une valeur p inférieure à 0.50 ont été

utilisées comme prédicteurs dans le modèle final. Le seuil de 0.50 a été retenu car, lors de la création d'un score, seul le coefficient de régression compte. L'intervalle de confiance n'a aucun impact sur le calcul du score attribué à chacun des prédicteurs car il importe de s'assurer qu'un prédicteur réel ne soit pas retiré du modèle par manque de puissance statistique [157]. Par exemple, le nombre de cas d'institutionnalisation est beaucoup plus faible que le nombre de cas de décès, pouvant ainsi compromettre l'identification d'un prédicteur important d'institutionnalisation. Ceci est moins susceptible de survenir pour les prédicteurs de décès qui eux, seront tous statistiquement significatifs à un seuil beaucoup plus faible que ceux de l'institutionnalisation

Bien que certaines interactions médicamenteuses étaient statistiquement significatives, elles n'apportaient pas d'augmentation significative de la performance du score et, si elles étaient incluses, elles augmenteraient la complexité du score, ce qui irait à l'encontre de la raison d'être d'un score de comorbidité. Étant donné ces deux dernières constatations, les interactions médicamenteuses n'ont pas été incluses dans les scores finaux.

2) Organisation des facteurs de risques en catégories et détermination des valeurs attribuées à chacune des options (Valeur de référence= W_{ij})

Cette étape dépend du type de variables indépendantes (continues, catégorielles). Lorsque les variables sont continues, les variables doivent être catégorisées et une valeur de référence doit être attribuée à chacune des catégories. Cette valeur correspond à la valeur moyenne de chacune des catégories. Dans notre situation, puisque toutes les variables d'exposition étaient dichotomiques, cette étape est assez simple. Les valeurs attribuées à chacune des catégories étaient donc 0 lorsque les sujets n'avaient pas reçu de délivrance du médicament donné et 1 lorsqu'ils avaient reçu une délivrance dans l'année précédant la date index.

3) Déterminer la catégorie de référence (W_{iRef})

Il s'agit de déterminer, pour chaque variable, la catégorie de référence. Dans notre cas, nous avons choisi l'absence de la caractéristique, ce qui correspond à la valeur de 0.

4) Déterminer de combien d'unités de régression chaque catégorie s'éloigne de la catégorie de référence

Pour chaque facteur de risque, il est maintenant nécessaire de déterminer de combien d'unités de régression chacune des catégories s'éloigne de la catégorie de référence. Pour ce faire, le β obtenu pour chaque variable doit être multiplié par la différence entre chacune des catégories et la valeur de référence (W_{ij} déterminé à l'étape 2). Dans le cas présent, le β doit être multiplié par 1, car les variables sont dichotomiques, catégorisées seulement en 0 ou 1.

Tableau 4: Exemple de calcul d'algorithme, étape 4

Facteurs de risque	Catégories	Valeur de référence (W_{ij})	β_i	$B_i (W_{ij} - W_{iRef})$
Médicaments pour l'ostéoporose			-0.07303	
	Non	0 = W_{1Ref}		0
	Oui	1		-0.07303
Antipsychotiques			1.23697	
	Non	0 = W_{2Ref}		
	Oui	1		1.23697
Statines			-0.44076	
	Non	0 = W_{3Ref}		
	Oui	1		-0.44076

5) Choix d'une constante

La constante permet d'obtenir des nombres entiers plutôt que des nombres décimaux. Normalement, lorsque l'âge est considéré dans un modèle, la constante (B) reflète l'augmentation du risque associé à une augmentation d'âge de x unités (valeur du β obtenu dans le modèle de régression). Ici, l'âge est une variable d'appariement et n'obtient donc pas de coefficient β car elle ne peut être incluse dans le modèle de régression. Dans ce cas, le choix de la constante est à la discrétion du chercheur tant que celle-ci permette d'obtenir des nombres entiers lorsque le nombre obtenu à l'étape précédente est divisé par la constante choisie. Ici, nous avons choisi d'utiliser le chiffre 0.25.

Tableau 5: Exemple de calcul d'algorithme, étape 5

Facteurs de risque	Catégories	Valeur de référence (Wij)	β_i	B_i (Wij-Wiref)	Points $ij = B_i$ (Wij-Wiref)/Constante
Médicaments pour l'ostéoporose			-0.07303		
	Non	0 = W1ref		0	
	Oui	1		-0.07303	-0.29212
Antipsychotiques			1.23697		
	Non	0 = W2ref			
	Oui	1		1.23697	4.94788
Statines			-0.44076		
	Non	0 = W3ref			
	Oui	1		-0.44076	-1.76304

6) Déterminer le nombre de points pour chaque catégorie de chaque facteur de risque

L'étape suivante consiste à arrondir les nombres obtenus afin d'obtenir un nombre entier et donc, d'obtenir un score simple d'utilisation.

Tableau 6: Exemple de calcul d'algorithme, étape 6

Facteurs de risque	Catégorie	Valeur de référence (Wij)	β_i	Bi (Wij-Wiref)	Points ij= Bi (Wij-Wiref)/Constante	Arrondi
Médicaments pour l'ostéoporose			-0.07303			
	Non	0 = W1ref		0		
	Oui	1		-0.07303	-0.29212	0
Antipsychotiques			1.23697			
	Non	0 = W2ref				
	Oui	1		1.23697	4.94788	5
Statines			-0.44076			
	Non	0 = W3ref				
	Oui	1		-0.44076	-1.76304	-2

7) Déterminer le risque associé à chaque point du score

La première étape est de déterminer l'étendue possible des scores obtenus. Par exemple, le score de décès peut varier entre -24 et 11 et le score d'institutionnalisation entre -19 et 8. En utilisant l'équation de régression logistique

du modèle multivarié final, il est possible de calculer le risque associé (\hat{p}) à chacun des scores possibles. Les équations utilisées sont :

$$\hat{p} = \frac{1}{1 + \exp \left(-\sum_{i=0}^p \beta_i X_i \right)}$$

$$\sum_{i=0}^p \beta_i X_i \approx \text{Intercept} + \text{Constante(Score)}$$

4.2.10 Evaluation de la performance du score

La performance des modèles finaux a été évaluée en déterminant la capacité discriminante des outils. La validation des scores a été effectuée dans la cohorte de validation composée de 26 217 sujets. La discrimination mesure la capacité d'un score à distinguer les sujets à haut risque des sujets à faible risque d'événement. La c-statistique ainsi que l'aire sous la courbe de Receiver Operating Characteristics (ROC) sont utilisées pour cette évaluation. Ces deux paramètres statistiques devraient varier entre 0.5 et 1. La c-statistique est calculée comme étant le nombre de paires de patients malades et non-malades pour lequel le malade obtient un score plus élevé que le non-malade. Au tableau 7 est présenté un exemple de calcul de la c-statistique.

Tableau 7: Exemple de calcul de la c-statistique

Paire	Score Cas	Score Témoins	c-statistique*
1	5	3	1
2	-1	-2	1
3	2	6	0
4	3	-4	1
5	5	2	1
Calcul c-stat	c-statistique = $4/5 \times 100 = 0.80$		

* 1 si score cas \geq score témoin

L'intervalle de confiance de la c-statistique se calcule à l'aide de la méthode du « Bootstrap » qui consiste à échantillonner à plusieurs reprises ($n=10\,000$) et ainsi, de calculer l'intervalle de confiance à partir des données de la distribution de ces échantillons [158].

La courbe ROC quant à elle est une méthode graphique qui permet de caractériser la capacité d'un test à distinguer entre les personnes saines et les personnes malades. La valeur optimale de la courbe se retrouve dans le coin supérieur gauche du graphique (meilleur rapport spécificité-sensibilité). L'aire sous la courbe (statistique que nous utiliserons) indique la précision du test. Une valeur de 0.5 est très mauvaise tandis qu'une valeur se rapprochant de 1 est excellente. La valeur de la c-statistique devrait se rapprocher fortement de l'aire sous la courbe, si le même plan d'étude est utilisé[159].

Toutes les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS (SAS 9.2 for Windows, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

4.2.11 Calcul de puissance statistique

La puissance statistique a été déterminée à partir d'une taille d'échantillon de 63 000 sujets, qui représente le nombre minimal possible pour la cohorte de

développement. Les calculs de puissance de l'étude ont été basés sur des estimés conservateurs quant au niveau d'exposition et du risque d'événement indésirable dans la population de personnes âgées vivant à domicile. En pratique, le calcul de puissance s'est basé sur le taux d'institutionnalisation qui est moins élevé que celui du décès.

Par exemple, si l'on considère que l'exposition attendue pour une variable indépendante quelconque est de 1% (exposition rare), et que le taux d'institutionnalisation est près de 5% [160], les 40 000 sujets inclus permettent de détecter un risque relatif de 2.0 avec une puissance de 0.989 et une erreur de type I de 0.05.

4.3 Méthodologie spécifique article 2

Dans l'article 2, d'autres évaluations de performance ont été réalisées. Sachant qu'un important prédicteur d'institutionnalisation est la démence, nous avons testé notre score dans une cohorte de patients déments vivant à domicile (n= 37 611), membres du régime public d'assurance médicaments de la RAMQ qui ont reçu au moins un remboursement pour inhibiteur de cholinestérase (ChI) entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2009. La date d'entrée dans la cohorte correspondait à la date d'initiation du traitement par ChI.

Le score d'institutionnalisation développé pour l'article 2 a par ailleurs été appliqué dans la cohorte de personnes âgées démentes selon une analyse cas-témoins intra-cohorte. La performance du score par rapport au nombre d'institutionnalisations observées a été mesurée à l'aide de la c-statistique.

4.4 Méthodologie spécifique article 3

L'article 3 a pour objectif de déterminer si l'inclusion de variables non rapportées dans les banques de données administratives, dont certaines caractéristiques sociodémographiques, troubles mentaux et du sommeil, améliorent

la performance d'un score de comorbidité basé sur la délivrance médicamenteuse. Le plan d'étude pour cet article était celui d'une étude de cohorte.

4.1.1 Population cible

La population cible était celle de personnes âgées vivant à domicile.

4.4.2 Population à l'étude

La population à l'étude consistait en 1 494 personnes âgées de 65 ans et plus, qui ont participé à l'Étude sur la Santé des Aînés (ESA) réalisée entre 2005 et 2006. Initialement, cette étude comprenait 2498 sujets mais seuls ceux pour lesquels 2 années complètes de données provenant de la régie de l'Assurance maladie du Québec ont été retenus (1 an avant le sondage et 1 an après). De plus, seuls les sujets pour lesquels l'information sur le décès était disponible ont été retenus. Dans cette étude, la base de sondage de participants potentiels a été effectuée par génération aléatoire de numéros de téléphone du Québec entre 2005 et 2008 [161].

4.4.3 Méthode d'échantillonnage

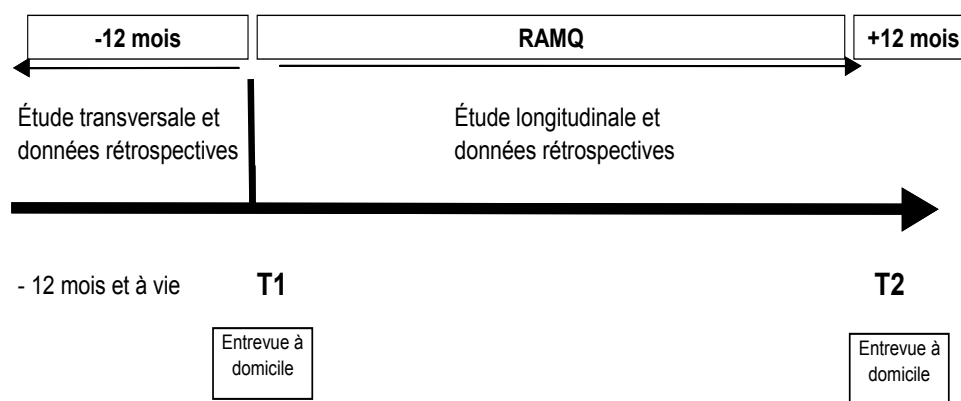
Un plan d'échantillonnage en grappes stratifié à deux degrés a été utilisé, le premier étant constitué de ménages et le second d'individus. Une stratification en fonction de trois zones géographiques (métropolitaine, urbaine et rurale) permettait de tenir compte des variations régionales importantes dans l'organisation des services de santé. Dans chacune des zones géographiques, un échantillon probabiliste de ménages a été constitué à l'aide d'une méthode de génération aléatoire de numéros de téléphones. Parmi les membres du ménage âgés de plus de 65 ans, la personne pour qui la date d'anniversaire arrivera le plus rapidement suite à l'appel était sollicitée. Le taux de participation ESA était 66.5% des sujets admissibles [161]. L'étude pilote de ESA a démontré qu'il n'y avait aucune différence entre les répondants et les non-répondants quant à l'âge, le sexe et la

région. Soixante-quinze pour cent (75%) des sujets recrutés ont pu être interrogés à nouveau un an plus tard.

4.4.4 Procédure de recrutement

Dans un premier temps, les personnes sélectionnées recevaient un appel téléphonique afin qu'on leur explique les objectifs de l'étude ainsi que sa durée. Les personnes rejointes étaient alors invitées à participer à une entrevue à domicile. Un montant de 15\$ était offert à titre de dédommagement aux personnes qui acceptaient de participer à l'entrevue. Cette stratégie a été utilisée afin d'atteindre le taux de participation minimum requis. Une lettre d'introduction décrivant l'étude a été envoyée aux participants afin de les assurer de la crédibilité de l'étude. Les entrevues en face-à-face ont été réalisées dans les deux semaines suivant l'acceptation du sujet, par des enquêteurs préalablement formés. Lors de l'entrevue, la nature de l'étude était expliquée à nouveau et un consentement écrit était obtenu des sujets. A ce moment les sujets consentaient également au croisement des données de l'enquête avec celles des banques de données de la RAMQ. L'entrevue complète nécessitait 90 minutes en moyenne. Les sujets étaient rencontrés une deuxième fois en face-à-face 12 mois après la date de la première entrevue (Figure 1). Dans la figure 2 est présenté le schéma du déroulement de l'étude.

Figure 3: Schéma de l'étude



* Réf : Préville, M., Communication personnelle

4.4.5 Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour être inclus dans l'étude, les sujets devaient parler et comprendre le français, ce qui représente 90% de la population québécoise[162]. Les sujets habitant les régions périphériques (Côte-Nord, Gaspésie, Îles-de-la-Madeleine, Saguenay Lac-Saint-Jean et Abitibi-Témiscamingue) ont été exclus de l'étude en raison des coûts élevés engendrés par des entrevues à domicile. Les personnes présentant un score inférieur à 22 au «Mini-Mental State Examination» [163] et souffrant d'un trouble cognitif potentiel ont également été exclues de l'étude. Finalement, pour les travaux de cette thèse, seuls les sujets ayant accepté de fournir leur NAM pour un croisement des données de l'enquête avec celles de la RAMQ ont été inclus dans l'étude. Parmi les 2811 sujets ayant participé à l'enquête, 1 494 ont été retenus pour cette étude.

4.4.6 Suivi de la cohorte

La date d'entrée dans la cohorte ESA correspondait à la date de la première entrevue. Les sujets ont été suivis jusqu'au premier des événements suivants: décès, ou jusqu'à un an. Aucun autre critère de censure n'a été utilisé.

4.4.7 Sources de données

Pour cette étude, trois sources de données ont été utilisées: 1) les données de l'enquête ESA; 2) les données des services pharmaceutiques et services médicaux de la RAMQ; 3) les données du fichier des décès de l'Institut de la Statistique du Québec.

Les données de l'Enquête sur la Santé des Aînés (ESA)

Les données issues de l'enquête ESA et utilisées pour l'article 3 incluaient certaines caractéristiques sociodémographiques (statut marital, niveau d'éducation, revenu annuel familial) ainsi que l'état de santé mentale et physique du sujet, déterminés à la date d'inclusion dans la cohorte (première entrevue de l'enquête). Le

statut marital a été mesuré en variable dichotomique: jamais marié, séparé ou veuf; marié. Le niveau d'éducation a été mesuré à l'aide d'une variable à trois catégories : 1) Niveau primaire (0-7 ans); 2) Niveau secondaire (8-14 ans) et 3) Niveau postsecondaire (15 ans et plus). Le revenu familial a été évalué à l'aide d'une variable dichotomique soit : 1) moins de 15 000\$ annuellement ou 2) plus de 15 000\$ annuellement. La perception de l'état de santé mentale et physique était évaluée à l'aide de deux questions : *Si vous vous comparez à une personne de votre âge, diriez-vous que vous êtes : a) en moins bonne santé (mentale ou physique); b) en santé (mentale ou physique) égale ou ; c) en meilleure santé (mentale ou physique)?*

Le niveau de tracas quotidiens, le nombre de sources de soutien social, le niveau de dépression (mineur ou majeur) et le niveau d'anxiété ont aussi été mesurés. L'indice de tracas quotidien a été mesuré à l'aide du « DHS-30 »; version française adaptée dans la population âgée du «Daily Hassles Scale» [164, 165]. Le DHS-30 est un questionnaire à 30 items qui réfère aux différentes sphères des tracas quotidiens associés à la famille, le travail, la santé, les amis, etc. Les sujets étaient appelés à quantifier la sévérité du stress éprouvé pour chacun des tracas survenus dans le dernier mois sur une échelle de 5 points où 1 représente une absence de sévérité et 5 représente une sévérité extrême. L'index de tracas quotidien est ensuite calculé en divisant la somme des scores de sévérité des 30 items par le nombre total d'items rapportés. L'index de stress a ensuite été dichotomisé à partir d'un seuil déterminé en fonction de la distribution des scores observés: faible niveau de stress (<2 , le score médian) et haut niveau de stress (>2).

L'index de soutien social a été évalué à partir de trois questions: *1) Dans votre environnement, est-ce qu'il y a quelqu'un à qui vous pouvez vous confier ou parler librement de vos problèmes? ; 2) Est-ce qu'il y a quelqu'un dans votre famille ou votre cercle d'ami qui peut vous assister en cas de besoin? ; 3) Est-ce qu'il y a quelqu'un dans votre entourage avec lequel vous vous sentez proche et qui vous démontre de l'affection (membre de la famille, ami)?* Comme la majorité des

répondants avaient les trois sources de soutien social, la variable a été dichotomisée en: deux sources de soutien social ou moins; et présence des trois sources de soutien social.

4.4.8 Variable dépendante

Dans le cadre de cet article, l'information sur les dates de décès était disponible. Pour chaque sujet, la présence ou absence de décès dans l'année qui suivait la date de la première entrevue ESA a été déterminé.

4.4.9 Variables indépendantes

Dans le cadre du troisième article, la variable indépendante principale était la valeur du Geriatric Comorbidity Score mesuré au moment de l'inclusion dans la cohorte ESA. La fenêtre de temps pour identifier la présence de médicaments délivrés était de un an avant la date d'inclusion dans la cohorte ESA (i.e. date de la première entrevue ESA). Dans le modèle, le GCS a été caractérisé sous forme de variable continue. Le score d'institutionnalisation n'a pas pu être utilisé dans cette cohorte, car trop peu de sujets avaient été institutionnalisés pendant l'année de suivi (seulement 3 sujets). Par ailleurs, le modèle incluait également, les caractéristiques socio-démographiques (statut marital, revenu familial, éducation), état de santé mentale et physique décrites ci-dessus.

4.4.10 Analyses statistiques

Des modèles de régressions logistique bivariées ont été développés afin d'évaluer l'association entre chacune des variables indépendantes et le risque de décès. La valeur p retenue pour cette étape des analyses était de 0.20. Un modèle de régression logistique multivarié a ensuite été construit et la c-statistique a été évaluée après l'addition de chacune des variables dans le modèle.

4.5 Considérations éthiques

L'obtention des banques de données de la RAMQ et le croisement des banques RAMQ pour les articles 1 et 2 a reçu l'approbation du comité d'éthique du CHUM. Les données obtenues sont anonymes et aucune information n'est disponible pour permettre de retracer les sujets. Selon les règles d'application de la Protection des renseignements personnels, le groupe d'âge est transmis en remplacement de la date de naissance, le code de la région socio-sanitaire est transmis en remplacement du code postal abrégé et la date de décès ne peut être transmise sans l'autorisation de la Commission d'accès à l'information. Pour les données concernant l'article 3, soit les données provenant de l'Étude sur la Santé des Aînés, l'étude a été approuvée par le Comité d'Éthique à la Recherche de l'Institut Gériatrique de Sherbrooke. Le certificat d'éthique se retrouve à l'annexe 2 du présent document. De plus, les sujets devaient remplir un formulaire de consentement qui se trouve à l'annexe 3.

Chapitre 5 : Résultats

Les principaux résultats de cette thèse sont présentés sous forme d'articles scientifiques soumis à des journaux avec révision par les pairs. Tous les co-auteurs sont en accord avec l'apparition des articles dans cette thèse. J'ai contribué de façon importante dans toutes les étapes d'écriture des articles. En effet, j'ai effectué toutes les analyses statistiques et j'ai rédigé toutes les sections des articles. J'ai aussi participé aux échanges et discussions portant sur le développement des scores.

La dernière partie de la section résultats présente des résultats qui n'ont pas été soumis pour publication. Ils représentent des résultats complémentaires à notre étude.

5.1 Article 1: Development and validation of the Geriatric Comorbidity Score using administrative claims databases

Co-auteurs: Sarah-Gabrielle Béland, Cara Tannenbaum, Thierry Ducruet,

Michel Prévile et Yola Moride

Soumis à: Pharmacoepidemiology and Drug Safety

Cet article présente le développement du score de comorbidité de décès et la comparaison de ses performances avec celles du CDS.

Development and validation of the Geriatric Comorbidity Score using administrative claims databases

Sarah-Gabrielle Béland PhD (c.)^{1,2}, Cara Tannenbaum MD^{1,3} Thierry Ducruet MSc.^{1,2}, Michel Prévile PhD⁴ Yola Moride PhD FISPE^{1,2},

1. Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada
2. Pharmacoepidemiology Unit, Research Centre, University of Montreal Hospital Centre (CRCHUM)
3. Research Center, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal
4. Charles LeMoyne Hospital Research Center, Université de Sherbrooke, Longueuil, QC, Canada

Correspondence and reprint requests to Yola Moride, Faculty of Pharmacy - Université de Montréal, CP 6128, succ. Centre-ville - Montreal, Qc, H3C 3J7, Canada.

The results of this paper have not been published elsewhere.

Running title: Development of a geriatric disease score.

Word Count: 3120

Keywords: Comorbidity score, pharmacoepidemiology, claims databases, elderly, unmeasured confounders, validation

Abstract

Background : Comorbidity scores currently in use to control for confounding in pharmacoepidemiologic studies have been developed in broad general populations. The performance of these scores in the elderly population may be questionable as disease and drug use in the elderly varies considerably compared to younger individuals

Objective: To develop a Geriatric Disease Score based on drug use and to compare its performance with existing scores developed with younger individuals

Methods: The new score was developed in a retrospective cohort of 61 172 older individuals selected from the Quebec claims databases (RAMQ) (2000-2009). Risk factors for mortality were identified through a nested case-control analysis using a time window of 1 year prior to the event. Conditional logistic regression modeling was used to yield weighted coefficients and scores were developed using The Framingham Heart Study method. The performance of each score was assessed in a validation cohort (n=26 216).

Results: During the ten-year follow-up, 7 977 deaths (30.4%) were identified in the validation cohort. Using the scoring method, the mean risk of death for the cases was 0.46 and 0.33 for the controls (t-test: 95.12; $p \leq 0.0001$). C-statistics were 0.75 (95%CI: 0.74 - 0.76) for the Geriatric Disease Score compared to 0.47 (95%CI: 0.45-0.49) for the Chronic Disease Score.

Conclusion: Based on our results, a comorbidity score based on drug use exceeds performance for older adults compared to a score based on disease. The Geriatric

Comorbidity Score should be used in research in the elderly population where the validity of ICD codes is known to be low.

INTRODUCTION

Health care claims databases are widely used in pharmacoepidemiologic research. Over the past two decades, databases have become a cornerstone of drug safety and effectiveness research [1-11] . The varied and broad use of administrative claims databases has been facilitated by several advantages, including their wide geographic and population coverage and their comprehensiveness in measuring interactions between patients and the health care system [12, 13]. Database linkage leads to the accumulation of longitudinal data on prescriptions and medical services provided to large populations. However, the advantages of claims databases for pharmacoepidemiologic research are offset by a series of limitations, including the absence of clinical information and other patient characteristics, such as lifestyle habits. Such unmeasured characteristics may lead to confounding bias in etiologic studies and are an ongoing threat to the validity of observational studies conducted using administrative claims databases.

The implementation of therapeutic risk management regulation has led to an increasing number of observational studies aimed at providing evidence on the benefits and harms of medication in vulnerable population in the real world setting[14]. The integration of claims databases into a regulatory framework calls for the development of methods that will strengthen the validity of such studies. One well-known potential confounder is the presence of comorbidity as it often influences drug prescription, and is frequently an independent risk factor for outcomes, whether clinical or associated with health care use. Although databases can provide some information on comorbidity through diagnostic codes or

prescribed medications, to adjust individually for the presence of every condition may lead to the saturation of multivariate statistical models. To address this issue, several methods have been published in the literature in order to synthesize the impact of concomitant conditions into an overall comorbidity score, resulting in a more uniform adjustment for comorbidity in studies conducted through claims data [15, 16].

Among available comorbidity scores, the Von Korff Chronic Disease Score (CDS) [17] and the Charlson Index [18] are the most widely used in pharmacoepidemiologic research. The former is based on patterns of drug dispensing while the second is derived from medical diagnoses recorded in medical claims; both involve scores that predict the risk of death in the following year. The CDS was developed using prescription drugs available in 1992, which differ markedly from today's environment. The Charlson Index relies on diagnoses present in medical claims, and is limited by the accuracy or omission of recorded diagnoses. Both existing scores were derived from the general population and may not be suitable for studies conducted in sub-populations. Only one score has been published in the literature on any specific sub-population, notably for infants and toddlers[19]. The geriatric population is another high-risk population with respect to drug safety that deserves special attention, as drugs included in comorbidity scores may have different predictive performances than in younger populations. The development of a comorbidity score that is specific for this population is therefore warranted to further advance methods of pharmacoepidemiologic research. In

Quebec, knowing that diagnostic codes are not really accurate, a score based on drug-use may perform better than a score based on ICD codes.

We hypothesize that a medication-based score developed specifically for the elderly will perform better than the CDS (based on drug dispensing) to predict the overall health status of older adults.

OBJECTIVES

The aim of this study was to develop a new comorbidity score based on drug use specifically for the geriatric population and to compare its performance with that of existing scores, by occurrence, the CDS.

PATIENTS AND METHODS

Theoretical framework

To best reflect the clinical profile of frail older adults, an underlying theoretical framework for the Geriatric Disease Score was developed using published literature and geriatrician input. A review of the literature identifying predictors of death in the geriatric population was made as a foundation for this framework. All identified factors were discussed with geriatrician and some were added. For the development of the Geriatric Disease Score and for its use in the databases, we therefore considered in the score the variables that represent state of illness of patients. Using administrative claims databases, only disease characteristics can be considered. We therefore considered the use of drugs as a proxy of state of illness of patients. Also,

the majority of common diseases is captured by the utilization of the use of these drugs.

Study population

The development of the score was based on a nested case-control analysis. A nested case-control analysis was chosen for its ability to control for proximal and variant exposure[20]. A cohort study design was not selected as time dependant analyses have the potential to complicate the score and one of the a priori of a score is its simplicity of use[21]. Our source cohort comprise patients who are not users of Cholinesterase Inhibitors since in Quebec, reimbursement of cholinesterase inhibitors used in the treatment of dementia is conditional on a positive response to treatment; hence patients must be evaluated before each renewal. This is likely to introduce protopathic bias in any study that attempts to evaluate the effects of ChIs in this population. For this reason, ChI users have been excluded from the source population for the current study.

The cohort was divided into two different cohorts: i) a *development* cohort of 61 172 community-dwelling older adults aged 66 years and older randomly selected from the public drug plan members of Quebec, and ii) a *validation* cohort of 26 216 older adults also randomly selected from the same population. In Quebec, more than 97% of the elderly are covered by the public drug program; hence the study population is representative of all elderly residents of the province.

Data sources

The RAMQ prescription database includes the following information for each medication: name of the drug, dosage, prescribed duration (from which can be derived prescribed daily dosage), date of dispensing, physician's specialty. This database was used in order to assess drug exposure. The time window for the exposure was the year preceding the index date.

The RAMQ medical services program provides universal coverage, i.e. all residents are covered regardless of age or income. The database also includes information on medical services that are billed on a fee-for-service basis whether they are rendered in outpatient clinics, emergency rooms, or hospitals. Among the variables included in the database are: date of service, physician's specialty, diagnosis, type of service (medical act) and location of service. In addition, through the beneficiaries' databases, data on age and gender are available. Databases may be linked through the health insurance number which is unique for each patient and remains unchanged over time. This database was used in combination with the pharmaceutical database in order to assess the last medical service.

Follow-up

Cohort members were followed until death, or the end of the study period (31st December 2010).

Dependent variables

The main study outcome was death determined by a proxy measure. At the occurrence of each death (the cases), 4 controls per case were selected through incidence density sampling. A ratio of four controls per case is considered acceptable as exceeding four controls per case does not significantly increase the power of a study[22]. Each control could be selected more than once. Controls were matched on the date of entry in the cohort, age at the entry in the cohort determined by the date of birth (\pm 5-year age category), and gender. The index date corresponded to the estimated date of death among the cases. However, for confidentiality reasons, date of death is not provided by the RAMQ. The date of the last service (medical or pharmaceutical) present in the medical services database was therefore used as the date of death. The same index date was assigned to match controls.

Independent variables

Independent variables were selected based on their clinical relevance and evidence from the literature concerning their association with death. The following conditions were identified: diabetes, urinary incontinence, depression, anxiety, sleep disturbances, Parkinson's disease, hypercholesterolemia, pulmonary disease, chronic infection, hypertension and cardiovascular and cerebrovascular disease. For each of these conditions, drug classes used for treatment were identified and validated by a gerontologist and were considered as potential predictors of death since it is well known that prescription information are more reliable in RAMQ databases than diagnostic codes[23]. In addition, age and gender were considered as covariates.

Time window

Exposure to the selected drugs was assessed during the year prior to the index date. A one-year time-window was chosen because drugs are prescribed for chronic exposure and we wanted to let time for a possible causal association. In order to capture most chronic conditions, patients were considered to be exposed to a given drug if they had at least one dispensing during the year prior to the index date. A sensitivity analysis was conducted using a 3-month time window prior to the event (data not shown). However, results showed that there is no difference in the results using a 3-month period or a 12-month period.

Statistical analysis

Development of the score

The first step in the development of the predictive score was to conduct bivariate analyses in the construction cohort. Independent variables that were significantly associated with each study outcome were considered as potential predictors and were retained for multivariate analyses (level of significance less than 0.20 in bivariate analyses). Multivariate conditional logistic regression analysis was then conducted, with independent variables identified through backward stepwise selection. To ensure the stability of the model, forward and bidirectional selection were conducted. Important clinical interactions were also tested. For the final model, even non-significant associations were retained to be included in the index.

A scoring system was designed whereby weights were assigned to each predictor variable using The Framingham Heart Study Method. The weights correspond to a multiplication of the beta coefficients (parameter estimates) obtained from the final logistic regression model with a constant. The number obtained was rounded. A risk score was then obtained for each elderly patient of the construction cohort. Using the logistic regression equation, a score was calculated for each drug. Drugs which increased the risk death were assigned a positive score while those that were protective a negative score.

Validation of the elderly comorbidity score

A nested case-control design was used in the validation cohort. The predictive accuracy of the geriatric disease score was assessed through measures of calibration and discrimination of the multivariate conditional logistic model and the point scoring system, using the validation sample. Discrimination was assessed by the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve in the validation cohort. The c-statistic was used as a measure of performance. The c statistic is calculated as the fraction of patients with the outcome among pairs of patients where one has the outcome and one not, the patient with the highest prediction being classified as the one with the outcome. Hence, when a model provides no information, $c=0.5$. However, Hosmer and Lemeshow showed that a c-stat over 0.70 is considered to be adequate[24]. In this situation, c-statistic may differ than ROC curve since the design is a nested case-control and bootstrap technique was used to assess the value of the c-statistic.

Comparison with existing comorbidity scores

The CDS was also applied to the validation cohort. In order to account for the non-perenniality of the tool, the drug used for the calculation of the CDS was adapted to the drugs used during the last decade. The c-statistics obtained from this method was compared to that of the new geriatric disease score. In addition, differences in discrimination were also assessed through comparison of the ROC curves obtained with each score. All data were analyzed using the SAS statistical packages (SAS 9.2 for Windows, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Ethical considerations

No patient or physician identifiers were provided to the researchers; only encrypted identifiers were used throughout the study.

Results

The development and validation cohorts were similar in terms of demographic characteristics (Table 1).

Results from the development cohort yielded the following drugs associated with death: pulmonary drugs, diuretic agents, antipsychotic drugs, benzodiazepines, antimuscarinic drugs used to treat urinary incontinence, and anti-thrombotic agents (Table 2). Since drugs were used as proxies for diseases or conditions, some may have been protective. Drugs associated with a lower risk of death were: statins,

antihypertensive agents, glaucoma treatments, proton-pump inhibitors and anti-parkinsonian medication. Finally, some variables identified in the literature or by clinicians were not associated with the risk of death such as drugs used in the treatment of diabetes and osteoporosis, antidepressants and cardiovascular drugs.

Scores obtained through the multivariate logistic regression model ranged from -24 to 11. Table 2 summarizes the scores for each drug, and Figure 1 shows the distribution of the risk of death as a function of the scores.

Results of the mean scores for cases and controls and the c-statistics obtained from each of the comorbidity scores are presented in Table 3. Results indicate that there is a statistically significant difference between scores obtained in cases and controls. Comparison with existing scores revealed that the geriatric disease score performs better than the CDS. The c-statistic was 0.75 (95% CI: 0.73-0.78) for the geriatric disease score and 0.47 (95% CI: 0.45-0.49) for the CDS. Figures 2 and 3 show the area under the ROC for the two scores. The ROC curve associated with the highest discrimination was that of the geriatric disease score.

DISCUSSION

Results of our study show that a comorbidity score based on drug use that is specific for the community-dwelling elderly population performs better than the gold standard comorbidity indices based on drug use (CDS score) currently used in pharmacoepidemiologic research. Improved performance by the new index can be explained by differences in the source populations used for the development of the

indices, for example, the CDS weights were derived for a younger population (18-65 years old)) with diseases that are very different from those of the elderly. Also, the CDS was developed in the late 1980s, and further refined in the early 1990s. Pharmacotherapy has changed since then and all scores based on drugs therefore require regular updates.

Evidence suggests that scores based on diagnostic codes perform better than scores based on drug prescription [23]. However, in claims databases, such as that of Quebec, where diagnosis information is often missing or may be unreliable when present, and such conclusions may not apply. For the first time, we have demonstrated that a prescription-based score can be as reliable as a diagnostic-based score. The performance of our score was comparable to that of what is proposed in the literature for the Charlson Index with respect to the c-statistic. One possible explanation for the similarity of the prescription-based score is that, unlike disease-based scores, prescription scores indicate that the disease is being treated, and treatment may therefore decrease the risk of death in the following year. For example, untreated hypertensive patients have a higher risk of death than treated patients. Such findings apply to the majority of chronic diseases. However, using drugs as a proxy of disease can also lead to bias since it is possible that frail elderly individuals may not be receiving treated because their illness is too severe or in a palliative stage (e.g. cancer).

Our study was associated with strengths and limitations. First, it was conducted in a study population that is very representative of the community-dwelling elderly population of Quebec. Among all studies found in the literature on the development

of scores, it was the first to use a nested case-control approach. Through this design, we were able to control for age, gender, and date of entry in the cohort. One may however suggest that our score is only usable in studies conducted with a case-control design. However, we tested our score using a cohort design and it performs equally well (data not reported). Another major strength is the fact that the model was based on clinical relevance and a conceptual framework developed with geriatricians, evidence from the literature, as well as being data-driven. Hence, the predictive factors are supported by pathophysiological evidence. Many studies have shown that prescription claims are reliable proxies for chronic diseases. Finally, because a proven method to develop the score was used, it led to the possibility of comparisons with other scores, such as the CDS, which was based on a qualitative methodology (i.e. focus group) for the initial identification of the predictors.

One of the limitation of the methodology used in this study is that due to the characteristic of the database, drug used during hospitalization were not considered in the analysis. This may be underestimates the association between drug use and outcome. However, this bias is unlikely since the definition of the exposure is very large and it is rare that a patient take a drug prescribed for chronic conditions only during his hospitalization. The main limitation is the generalizability of the score to other databases and other elderly populations. This is nevertheless the case for all scores developed so far. However, as stated in a recent study, we emphasize that each score should be validated in the specific database where a given study will be conducted[25]. Furthermore, the sensitivity of the score and its performance relative to other measures, outcomes and databases need to be assessed. It is likely however

that the geriatric disease score will be valid in other prescription claims databases since it is well known that the accuracy of data on drug use is less variable across databases than the accuracy of data on diagnoses; and the quality of data is one of the most important characteristics associated with the performances of a score[26].

CONCLUSION

A comorbidity score based on drug dispensing was developed with performance characteristics that appear to be as performant as the Charlson and better than the CDS. The use of the Geriatric Disease Score is recommended in pharmacoepidemiologic studies conducted in the community-dwelling elderly population. External validation of the Geriatric Disease Score in other databases is warranted. A caveat is that the use of any comorbidity scores alone is insufficient to control for all possible sources of confounding bias.

1. Schrag, D., et al., *Influence of hospital procedure volume on outcomes following surgery for colon cancer*. JAMA, 2000. 284(23): p. 3028-35.
2. Wennberg, J. and Gittelsohn, *Small area variations in health care delivery*. Science, 1973. 182(117): p. 1102-8.
3. Magid, D.J., et al., *Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs thrombolytic therapy*. JAMA, 2000. 284(24): p. 3131-8.
4. Rosenthal, G.E., et al., *Severity-adjusted mortality and length of stay in teaching and nonteaching hospitals. Results of a regional study*. JAMA, 1997. 278(6): p. 485-90.
5. Asch, S.M., et al., *Measuring underuse of necessary care among elderly Medicare beneficiaries using inpatient and outpatient claims*. [Erratum appears in JAMA. 2003 May;289(14):1782]. JAMA, 2000. 284(18): p. 2325-33.
6. May, D.S., et al., *Surveillance of major causes of hospitalization among the elderly, 1988*. Morbidity & Mortality Weekly Report CDC Surveillance Summaries, 1991. 40(1): p. 7-21.
7. Roos, L.L., Jr., et al., *How good are the data? Reliability of one health care data bank*. Medical Care, 1982. 20(3): p. 266-76.
8. Virnig, B.A., et al., *Survival analysis using Medicare data: example and methods*. Health Services Research, 2000. 35(5 Pt 3): p. 86-101.
9. Goff, D.C., Jr., et al., *Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium*. Circulation, 2006. 113(5): p. 647-56.
10. Bernstein, C.N., et al., *Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study*. American Journal of Epidemiology, 1999. 149(10): p. 916-24.
11. Hamilton, W.T., et al., *The quality of record keeping in primary care: a comparison of computerised, paper and hybrid systems*. British Journal of General Practice, 2003. 53(497): p. 929-33; discussion 933.

12. Mitchell, J.B., et al., *Using Medicare claims for outcomes research*. Medical Care, 1994. 32(7 Suppl): p. JS38-51.
13. Deyo, R.A., et al., *Analysis of automated administrative and survey databases to study patterns and outcomes of care*. Spine, 1994. 19(18 Suppl): p. 2083S-2091S.
14. administration, F.a.d., *Risk Management guidance documents*. FDA & EU, 2006. 9A.
15. Iezzoni, L.I., *The risks of risk adjustment*. JAMA, 1997. 278(19): p. 1600-7.
16. Goldfield, N., et al., *The prospective risk adjustment system*. Journal of Ambulatory Care Management, 1999. 22(2): p. 41-52.
17. Von Korff, M., E.H. Wagner, and K. Saunders, *A chronic disease score from automated pharmacy data*. Journal of Clinical Epidemiology, 1992. 45(2): p. 197-203.
18. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. Journal of Chronic Diseases, 1987. 40(5): p. 373-83.
19. Mikaeloff, Y., et al., *Infant and toddler disease score was useful for risk of hospitalization based on data from administrative claims*. J Clin Epidemiol, 2007. 60(7): p. 680-5.
20. Etminan, M., *Pharmacoepidemiology II: the nested case-control study-a novel approach in pharmacoepidemiologic research*. Pharmacotherapy, 2004. 24(9): p. 1105-9.
21. Essebag, V., et al., *Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure*. BMC Med Res Methodol, 2005. 5(1): p. 5.
22. Taylor, J.M., *Choosing the number of controls in a matched case-control study, some sample size, power and efficiency considerations*. Stat Med, 1986. 5(1): p. 29-36.
23. Tamblyn, R., et al., *The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and*

- comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. J Clin Epidemiol*, 1995. 48(8): p. 999-1009.
24. Hosmer, D., Lemeshow, S., *Applied logistic regression, 2nd edition* 2000, United-States: Wiley Series in probability statistics.
 25. Gagne, J.J., et al., *A combined comorbidity score predicted mortality in elderly patients better than existing scores. J Clin Epidemiol*.
 26. Schneeweiss, S. and M. Maclure, *Use of comorbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases. International Journal of Epidemiology*, 2000. 29(5): p. 891-8.

Table 1: Baseline characteristics of the patients in the development and validation cohorts

Characteristics	Development cohort (n=61 172)		Validation cohort (n= 26 217)	
	n	%	n	%
Age (years)				
66-69	34 188	55.89	14 814	56.51
70-74	11 176	18.27	4 667	17.8
75-79	7 989	13.06	3 390	12.93
80-84	4 512	7.38	1 901	7.25
85 and over	3 297	5.39	1 442	5.5
Gender				
Female	34 819	56.92	14 899	56.83
Male	26 393	43.08	11 318	43.17

* No statistical difference in characteristics

Table 2: Medications associated with death in the development cohort and score obtained for each characteristics.

Drugs	Death		
	Odds ratio	95%CI	Score
Drugs for osteoporosis	1.05	0.92-1.08	-1
Respiratory drugs	1.10	1.05-1.14	0
Diuretics	1.18	1.14-1.23	1
Antipsychotics	1.94	1.85-2.04	3
Statins	0.44	0.42-0.46	-3
Antidepressants	1.08	0.92-1.12	0
Benzodiazepines	1.08	1.04-1.12	0
Drugs for glaucoma	0.71	0.62-0.82	-1
Proton-pump inhibitors	0.50	0.47-0.53	-3
Antidiabetics	0.93	0.83-1.05	0
Cardiovascular drugs	1.01	0.97-1.03	0
Antihypertensives	0.82	0.79-0.85	-1
Antiparkinsonian	0.39	0.31-0.50	-4
Drugs for urinary inconti	2.05	1.95-2.15	3
Anti-thrombotics	1.25	1.19-1.31	1
Cephalosporin	0.72	0.69-0.75	-1
Macrolide	0.53	0.51-0.55	-3
Penicillin	0.54	0.52-0.56	-2
Tetracycline	0.65	0.58-0.71	-2

Quinolone	0.58	0.54-0.62	-2
Aminoside	1.88	1.26-2.81	3
Sulfamide	0.76	0.64-0.89	-1

Table 3: Mean score and c-statistic for the two scores

	New score		CDS	
	Cases (n=7 977)	Controls (n= 31 038)	Cases (n=7 977)	Controls (n= 31 038)
Mean score	-1.00	-3.00	4.46	5.31
c-statistic	0.75 (0.73-0.78)		0.47 (0.45-0.49)	

Figure 1: Estimate of the risk of death associated with each score calculated from the multivariate logistic regression equation

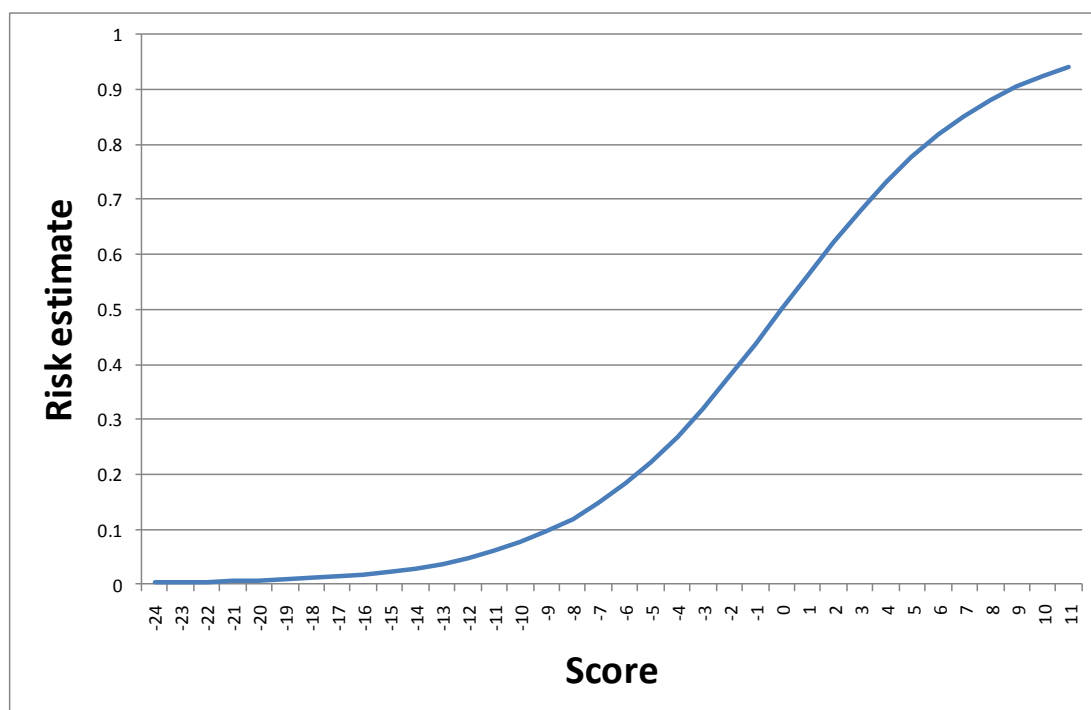


Figure 2: Area under the receiver operating curve the new elderly death score

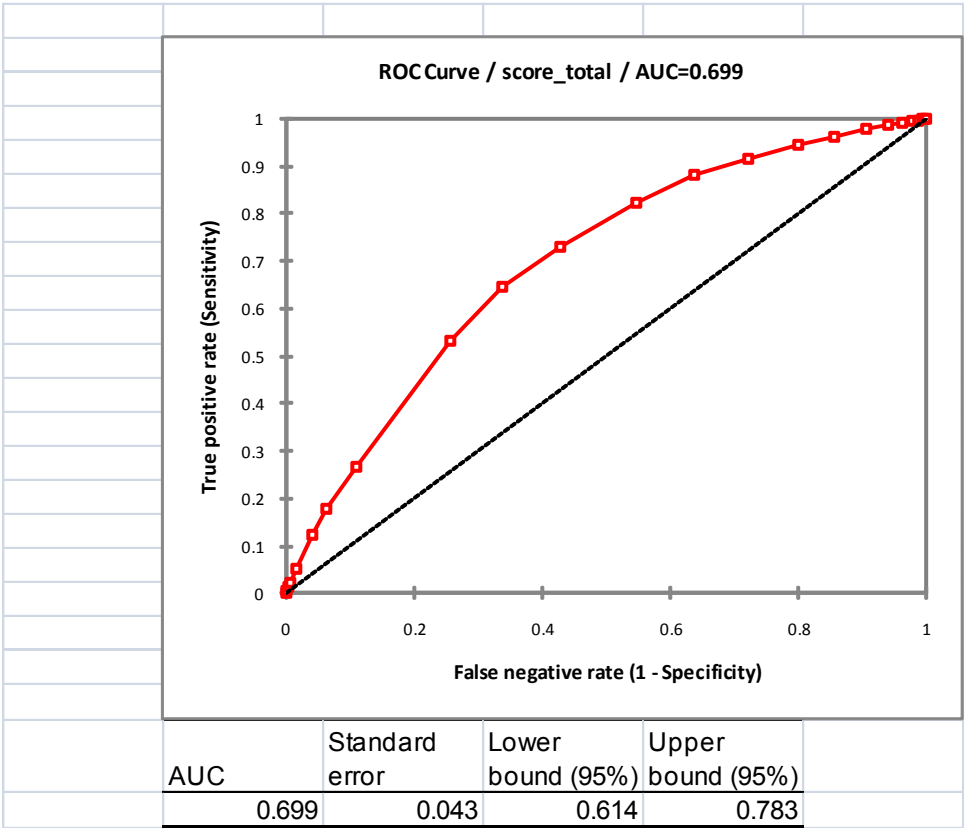
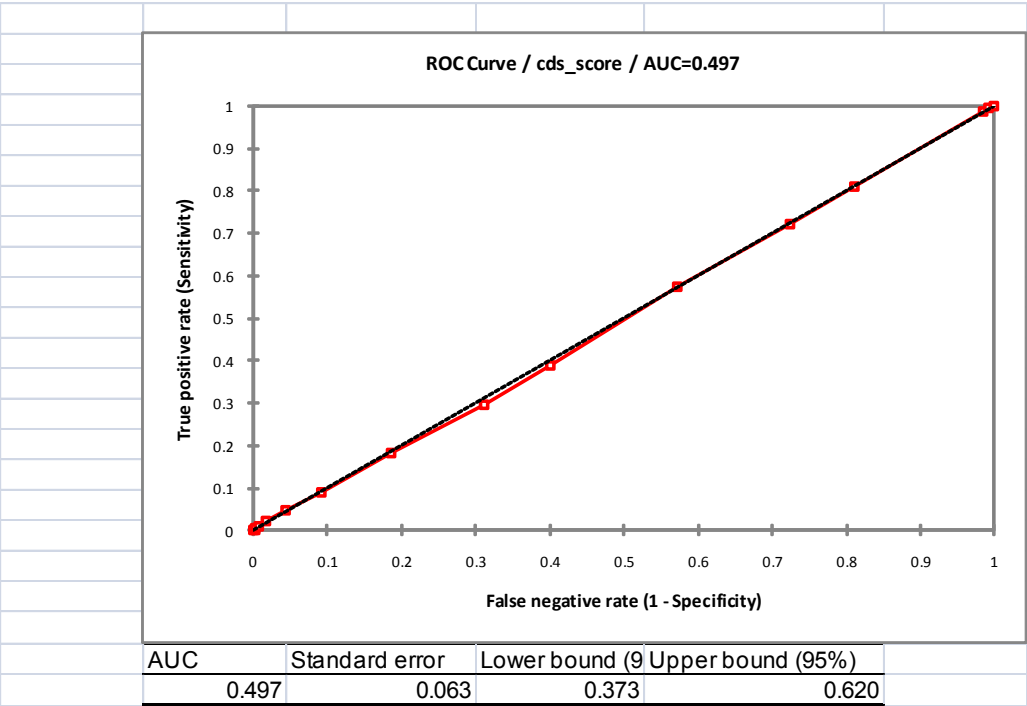


Figure 3: Area under the receiver operating curve the CDS score



5.2 Article 2 : Development of a comorbidity score based on institutionalization: comparison with the performances of a mortality score

Co-auteurs: Sarah-Gabrielle Béland, Cara Tannenbaum, Thierry Ducruet,
Michel Prévaille et Yola Moride

Soumis à: Value in Health

Cet article porte sur le développement du score d'institutionnalisation et compare ses performances avec celles du score de décès développé dans l'article 1.

Development of a comorbidity score based on institutionalization: comparative performance with a comorbidity score modeled on mortality

Sarah-Gabrielle Béland MSc,^{1,2} Cara Tannenbaum MD,^{1,3} Thierry Ducruet MSc,^{1,2} Michel Prévile PhD,⁴ Yola Moride PhD FISPE^{1,2}

1. Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
2. Pharmacoepidemiology Unit, Research Centre, University of Montreal Hospital Centre (CRCHUM), Montreal, Quebec, Canada
3. Research Center, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
4. Charles LeMoyne Hospital Research Center, Université de Sherbrooke, Longueuil, Quebec, Canada

Correspondence: Yola Moride, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, CP 6128, succ. Centre-ville, Montreal, Qc, H3C 3J7, Canada.

The results of this paper have not been published elsewhere.

Running title: Comparison of comorbidity scores based on mortality and institutionalization outcomes in the elderly.

Keywords: Comorbidity score, Pharmacoepidemiology, Claims databases, elderly, Unmeasured confounders, Mortality, Institutionalization, Performance

Funding source: Sarah-Gabrielle Béland is the recipient of a Canadian Institute for Health Research doctoral award. This research was conducted with no specific funding source.

Abstract

Background: Comorbidity scores based on the prediction of 1-year mortality risk are used in pharmacoepidemiologic and pharmacoeconomic research to control for unmeasured confounding. However, admission to a long-term care institution may be a more salient and discriminant outcome on which to base comorbidity scores

Objective: To develop a prescription claims-based comorbidity score to predict institutionalization in the community-dwelling elderly population, and to compare its performance against existing mortality comorbidity scores.

Methods: A geriatric institutionalization comorbidity index was derived from data of a retrospective cohort of 61,172 community-dwelling older adults identified through the Quebec claims databases (2000-2009). Predictors of institutionalization were identified through clinical expertise and by nested case-control analysis. The Framingham Heart Study method was used to develop the score. The performance of the score was assessed through the c-statistic in a separate validation cohort of 26,216 persons and compared with the performance of a mortality score, the Geriatric Comorbidity Index. The robustness was assessed in a cohort of elderly individuals with dementia.

Results: Drugs associated with an increased risk of institutionalization were: antipsychotics, antidepressants, hypoglycaemic agents, statins, benzodiazepines and antihypertensives. The mean score assigned to cases was significantly different from that of controls. The c-statistic for the Institutionalization Comorbidity Index was 0.79 (95% CI: 0.77–0.83) compared to 0.75 (95% CI 0.73-0.78) for the mortality

index. The score was robust when in the dementia cohort (c-statistic of 0.81 95%CI:0.78-0.84).

Conclusion: A score that predicts institutionalization in the community-dwelling elderly population offers improvement over existing comorbidity scores. It may therefore be used in research conducted in this population, especially for drug effectiveness and health economic studies which often involve institutionalization as the outcome of interest.

Introduction

Accounting for a large portion of health care expenditures, institutionalization is considered to be an important patient outcome in real world studies conducted in the elderly population [1]. Furthermore, it is well known that institutionalization is associated with several adverse outcomes such as poor quality of life, loss of independence and even mortality [2]. Institutionalization and admission to long-term care represents an important outcome in clinical studies involving the elderly population, as well as a costly endpoint in health economic studies [3]. Institutionalization is associated with poor quality of life, loss of independence and increased mortality [4]. As the numbers of older adults increase, the demand for long term care services will increase too.

Comorbidity scores have previously been developed in order to address unmeasured confounders in claims databases. Health care claims databases are a critical source of data from which to conduct health services and epidemiologic research. These databases are easy to obtain, relatively inexpensive and contain a large bank of population-based health information. Database linkage leads to the accumulation of longitudinal data on prescriptions and medical services as well as health outcomes in large populations. However, the advantages of these databases for their use in research are offset by the absence of clinical information which is often not recorded in claims data.

Among the most widely comorbidity score used are the von Korff Chronic Disease Score (CDS), based on prescription claims [5], and the Charlson Index, based on

medical services claims [6]. Both involve scores that predict the risk of mortality in the following year [7-11]. However, as shown by Mikaeloff et al., mortality may not be the most relevant outcome in certain sub-populations, such as that of the infant population, due to its very low frequency [12]. In contrast, in the elderly population a more salient outcome to mortality is disability-free survival or its corollary, admission to long-term care. Comorbidity indices published in the literature typically include asymptomatic medical conditions, such as hypertension, that predict mortality but exclude many diagnoses related to quality of life, such as urinary incontinence and depression. Schneeweiss et al. determined that the predictive performance of claims-based comorbidity scores depends on several factors, such as the choice of study outcome and the target population [13]. In the elderly population, a score based on mortality is most appropriate to address research questions related to survival as opposed to outcomes, such as disability-free survival, institutionalization, hospitalization, morbidity, quality of life and health care costs [14]. As such, institutionalization may be a more relevant outcome than death when constructing comorbidity scores for the elderly, for cost reasons as well as those related to patient preference. Older adults report fear of losing their autonomy, their dignity and to be abandoned by their family. Because of this, institutionalization is not really an option but more a must

Persons aged 65 years and older are expected to account for 30% of the population by the year 2050 [3]; hence costs associated with the aging population will increase more and more.

It is important to develop tools that are specific and relevant to elderly population since, many pharmacoepidemiologic and pharmacoeconomic studies will be performed in the next years. In addition, the elderly have been identified by the FDA as a population vulnerable to drug-induced adverse effects [4]. Yet, they are rarely included in pre-approval randomized controlled trials. Consequently, at the present time, evidence on the benefits and harms of drugs in this population is mainly generated through real world studies

In a previous study, we have developed the Elderly Comorbidity Score (ECS), which is based on the risk of mortality in the following year. This prescription claims-based score was developed using the Framingham Study methodology [15]. Potential predictors of mortality were initially selected through a comprehensive literature review and clinical expert opinions. A multivariate logistic regression analysis was then conducted to retain the final predictors to be included in the score. Our validation assessment has shown that the ECS yields higher performances than the von Korff CDS in the sub-population of community-dwelling elderly. We hypothesize that such performance may be further improved with the use of institutionalization as the outcome of interest instead of mortality. The objectives of our study were to develop a prescription claims-based comorbidity score to predict the risk of institutionalization in a community-dwelling elderly population, and to compare the performance of such score with that of the Elderly Comorbidity Score, which is based on mortality.

METHODS

Design Overview

The development of the score was based on a nested case-control analysis. This design was selected for its ability to control for confounding variables in a time window that is proximal to the occurrence of the outcome [16]. A cohort study design was not retained since time -dependent analyses of exposure variables may result in complex scores, which may not be suitable for use in most clinical health services or epidemiologic models.

Data sources

The public drug program of the province of Quebec (Canada) covers the great majority (>92.7%) of residents of the province age 65 and over. The program is administered by the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), and the resulting prescription claims database includes the following information on each dispensing: drug name, drug class (using the American Hospital Formulary Classification), dosage, number of units, prescribed duration (from which can be derived prescribed daily dosage), date of dispensing, prescriber's specialty. The program covers medications included in the drug formulary and dispensed in an outpatient setting; over-the-counter medication or those dispensed in-hospital are not recorded in the RAMQ prescription database.

Health coverage is universal in Quebec, i.e. all residents are covered regardless of age or income. The resulting database includes information on medical

services that are billed on a fee-for-service basis whether they are rendered in outpatient clinics, emergency rooms, or hospitals. Among the variables included in the medical services database are: date of service, physician's specialty, diagnosis (according to the ICD-9 classification), type of service (medical act) and location of service. In addition, through the beneficiaries' databases, data on age and gender are available. Databases may be linked through the health insurance number which is unique for each patient and remains unchanged over time.

Definition of the cohort

The study population consisted of a cohort of 87 392 community-dwelling elderly age 66 and over who were randomly sampled from members of the public drug program from 1st January 2001 to 31st December 2009. As there was no specific event that defined membership in the cohort, the date of entry corresponded to the date of the random sampling of the cohort members. Age 66 was chosen as the lower limit since a one-year prescription history was required for all patients. Patients who were users of cholinesterase inhibitors were excluded because, in Quebec, the reimbursement of these drugs is conditional on their effectiveness, i.e. criteria for reimbursement include assessment of cognitive status and decline. Inclusion of these drugs in the development of the score would have likely resulted in a protopathic bias. Also, it is important to note that dementia is one of the most important predictor of institutionalization. By including demented patients, the majority of the variance would have been taken by this variable.

To optimize statistical efficiency, 70% of the cohort was used for the *construction* of the score and 30% for its *validation*.

Follow-up

Cohort members were followed until the first of the following events: i) institutionalization; ii) end of their coverage in the public drug program due to discontinuation of residency; iii) mortality; iv) end of the study period (31st December 2009).

Identification of cases and controls

Patients institutionalized during the follow-up period were retained as cases. Institutionalization was identified through the location of services billed by physicians. The date of occurrence was the first date for which a service was billed at an institution, and was retained as the index date. For each case, on the date of institutionalization, up to 4 controls were selected through risk set sampling. Controls were matched on the year of entry in the main cohort, age (65-74, 75-79, 80-84, 85 and over), and gender. The same index date as the case was assigned to the matched controls.

Independent variables

Potential predictors of institutionalization were selected based on their clinical relevance and evidence from the literature concerning their association with institutionalization [17-21]. Some of those factors cannot, however, be considered in

a claims-based tool since several patient characteristics, such as marital status, social status, income, are not available in administrative databases. The following conditions were retained as potential predictors: diabetes, urinary incontinence, depression, anxiety, sleep disturbances, Parkinson's disease, hypercholesterolemia, pulmonary disease, chronic infection, hypertension and cardiovascular and cerebrovascular disease. For each of these conditions, drug classes used for treatment were identified and were considered as potential predictors of institutionalization. Drug dispensings were used as opposed to diagnoses in the medical services database since, in the Quebec claims databases, they have previously been shown to be more reliable to ascertain the presence of a medical condition than medical claims [22].

Time window

Exposure to the selected drugs was assessed through the presence of at least one dispensing in the prescription database during the year prior to index date. A sensitivity analysis was conducted using a 3-month time window prior to the event which yielded similar results (data not shown). Since most comorbidity in this population consists of chronic diseases, drug dispensing received in a 3-month time window was highly correlated with drug dispensing in a one-year time window.

Statistical analysis

Development of the score

Bivariate analyses were conducted to identify potential predictors of institutionalization in the construction cohort. Drugs that were significantly associated with institutionalization were considered as potential predictors and were retained for multivariate analyses at a significance level of 0.20. Multivariate conditional logistic regression analysis was then conducted, with independent variables identified through backward stepwise selection. To ensure the stability of the model, forward and bidirectional selection were also used, and the retained variables compared. However, in order to keep all important clinical variables, in the development of a score, it is important to use a level of significance which is higher than evaluation study. The final predictors were those variables which were significantly associated with an increase or decrease in the probability of institutionalization with the level of statistical significance set at 0.20. A weighted score was assigned to each predictor, using the Framingham Heart Study Method [15]. Weights correspond to a multiplication of the Beta coefficient obtained from the final multivariate logistic regression model with a constant in order to obtain an integer number. The constant consists of an arbitrary number that yields integers instead of decimals. A risk factor is associated with a positive score while a protective factor is associated with a negative score. An overall risk score was then derived through summation of individual scores for each individual included in the construction cohort.

Validation of the score

A nested case-control design was also used to assess the performance of the score in the validation cohort. The predictive accuracy of the institutionalization score was assessed through measures of calibration and discrimination of the multivariate logistic model and the point scoring system. Calibration and predictive accuracy were determined by comparing the predicted and observed number of patients institutionalized in the validation cohort. Discrimination was assessed using the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve in the validation cohort. The c statistic was used as a measure of performance. The c statistic is the fraction of patients with the outcome among pairs of patients where one has the outcome and one not; the patient with the highest prediction being classified as the one with the outcome. Hence, when a model provides no information, the value of the c statistic is 0.5. Hosmer and Lemeshow suggest that a c statistic over 70 provides acceptable predictive validity [23]. Confidence interval on the c statistic was obtained using a bootstrap method.

Comparison with the Elderly Comorbidity Score

The Elderly Comorbidity Score, as a predictor of mortality, was also applied to the validation cohort, and the resulting c statistics was compared to that of the institutionalization score. In addition, differences in discrimination were also assessed through a comparison of ROC curves obtained with each score.

Sensitivity analysis: assessment of the robustness of the score

Since dementia is one of the most important predictors of institutionalization and it is not taken into account in the development of the score, it was decided to test the robustness of the score in a demented elderly population as sensitivity analysis. To be included in the cohort with dementia, elderly must be new users of cholinesterase inhibitors between 1999 and 2009. A cohort of 37 138 patients was constructed. The institutionalization score was then applied in that specific cohort and the c-statistic was used to assess the performance.

All data were analyzed using the SAS statistical packages (SAS 9.2 for Windows, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Ethical considerations

No patient or physician identifiers were provided to the researchers; only encrypted identifiers were used throughout the study. The study was approved by the Ethics Committee of the University of Montreal Hospital Center.

Results

The development and validation cohorts were similar in terms of demographic characteristics (Table 1). The majority of patients was between the ages of 65 and 69 (55.85% and 56.51%, respectively) and were females (57% for both cohorts).

As shown in Table 2, factors which significantly increased the risk of institutionalization were the use of antipsychotics, antidepressants, and hypoglycaemic agents. Protective factors included: use of statins, antihypertensives, and benzodiazepines. Finally, despite a plausible clinical association between some

drugs and the risk of institutionalization, the effect of such variables were not statistically significant in the multivariate model (use of osteoporotic drugs, respiratory drugs, diuretics, glaucoma drugs, proton-pump inhibitors, cardiovascular drugs, antiparkinsonians, urinary incontinence drugs, anti-thrombotic agents).

In the construction cohort, the scores of each predictor ranged from -19 to 8, and are described in Table 3.

Validation of the score

Results of the validation component of the study are presented in Table 4. The mean score for cases is statistically higher than that for controls, which indicates that the score discriminates between the two groups. When applied to the validation cohort, the c statistics is 0.79 (CI95%: 0.77-0.83). Figure 1 shows that the area under the ROC curve for the institutionalization score is 0.736 and the null hypothesis was rejected.

Comparison with the mortality score

The c statistics obtained using the ECS based on mortality, when applied in this validation cohort are presented in Table 4. The c statistics is 0.75 (95%CI: 0.73-0.78), which is not statistically different than the 0.79 (95%CI: 0.77-0.83) obtained with the institutionalization score. The area under the ROC curve is 0.699 (95% CI 0.614-0.783) (Figure 2) is not statistically different than the area obtained with the institutionalization score (Figure 1).

Sensitivity analysis

The c statistic obtained by the institutionalization score in the demented elderly cohort is 0,81 (95%CI: 0.78-0.84) and is not statistically different than the score obtained in the general elderly population.

Discussion

Through this study, we have developed a comorbidity score based on institutionalization in the community-dwelling elderly population. It was shown that very few prescribed medications are significantly associated with institutionalization. Although institutionalization is a relevant outcome in this population, it remains fairly rare (only 2180 events or 2.5% of the study population were identified). Despite the relatively large sample size, some drugs were not associated with a statistically significant effect, even though they were clinically relevant. This is probably due to the relatively low frequency of use of these drugs in this population. This is the case for drugs used to treat urinary incontinence, for example. In the literature, it is well known that urinary incontinence is one of the major factors which lead to institutionalization [21]. However, our study was unable to confirm this in a large population of community-dwelling elderly, since few elderly receive prescribed treatment for this condition (3% of cases and 2.1% of controls).

Comorbidity scores to control for prescription channelling are often used in pharmacoepidemiology [24]. Iezzoni et al. stated that the predictive performance of comorbidity scores depends on several factors such as the clinical conditions

included in a score and their relative weights, the distribution of comorbidity in the source population, the study outcome, and the accuracy of the administrative data. Our study focused on the impact of the choice of the outcome [25].

The institutionalization score that we have developed yields adequate performances, comparable to those of other scores that predict mortality that are found in the literature. Comparability of performances between the institutionalization and mortality scores may be explained by the fact that, in the literature, it was shown that the most important factors that predict both institutionalization and mortality are age and gender [13, 24]. In the elderly population alone, this fact may be emphasizing by the interaction between age and gender.

Our results showed really good performances of the institutionalization score in the demented elderly population. This fact may be explained by the higher prevalence of both institutionalization and exposures. Also, since the demented population is older than general population, the high performances may be explained by the variances explained by age.

One of the strengths of our study is that the same method was used to develop scores of mortality and institutionalization. Our study is the first to demonstrate that a score based on institutionalization may be a reliable predictor of overall health status in the elderly population. The study population was very large (10.9% of the Quebec elderly) and very representative of the community-dwelling elderly population of Quebec. Also, it is the first study to derive a score using a nested case-control approach; all others used a cohort design. This design allowed us to ensure that drug exposure preceded the occurrence of institutionalization. Another major

strength of the study was the fact that the initial predictive model was based on clinical relevance using a geriatrician's expertise, and was supported by a comprehensive literature review. Most other scores are data-driven only or used only clinician's opinions. A limitation of our study is the fact that we used a proxy to ascertain institutionalization. However, misclassification is probably minimal given that the observed rate in our study (2.5%) is similar to that of the community-dwelling Quebec elderly population (3%) [26].

In conclusion, a comorbidity score to predict institutionalization that performs as well as a comorbidity score that predicts mortality was developed. Depending on the outcome in a original research, this tool may therefore be helpful to support pharmacoepidemiologic research conducted in this population. As example, if the outcome of interest is a clinical outcome like hospitalization, a score based on institutionalization may be more representative of the state of illness of patients.

References

1. Prouty, R., K. Coucouvanis, and K.C. Lakin, *Fiscal year 2004 institution populations, movement, and expenditures by state with national comparisons to earlier years*. Ment Retard, 2005. **43**(2): p. 149-51.
2. Wolinsky, F.D., et al., *The risk of nursing home placement and subsequent death among older adults*. J Gerontol, 1992. **47**(4): p. S173-82.
3. Gauthier, H., *Vie des générations et des personnes âgées: aujourd'hui et demain*. . Institut de la Statistique du Québec, 2004. **1**: p. 221-9.
4. Food and drug Administration. www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/minorityHealth/MinorityHealthInitiatives/default.htm. 2011.
5. Von Korff, M., E.H. Wagner, and K. Saunders, *A chronic disease score from automated pharmacy data*. J Clin Epidemiol, 1992. **45**(2): p. 197-203.
6. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-83.
7. Roos, L.L., et al., *Complications, comorbidities, and mortality: improving classification and prediction*. Health Serv Res, 1997. **32**(2): p. 229-38; discussion 239-42.
8. Linn, B.S., M.W. Linn, and L. Gurel, *Cumulative illness rating scale*. J Am Geriatr Soc, 1968. **16**(5): p. 622-6.
9. Deyo, R.A., D.C. Cherkin, and M.A. Ciol, *Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases*. J Clin Epidemiol, 1992. **45**(6): p. 613-9.
10. Rozzini, R., et al., *Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity*. Age Ageing, 2002. **31**(4): p. 277-85.
11. Romano, P.S., L.L. Roos, and J.G. Jollis, *Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives*. J Clin Epidemiol, 1993. **46**(10): p. 1075-9; discussion 1081-90.
12. Mikaeloff, Y., et al., *Infant and toddler disease score was useful for risk of hospitalization based on data from administrative claims*. J Clin Epidemiol, 2007. **60**(7): p. 680-5.

13. Schneeweiss, S., et al., *Performance of comorbidity scores to control for confounding in epidemiologic studies using claims data*. Am J Epidemiol, 2001. **154**(9): p. 854-64.
14. de Groot, V., et al., *How to measure comorbidity. a critical review of available methods*. J Clin Epidemiol, 2003. **56**(3): p. 221-9.
15. Dawber, T.R., G.F. Meadors, and F.E. Moore, Jr., *Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study*. Am J Public Health Nations Health, 1951. **41**(3): p. 279-81.
16. Etminan, M., *Pharmacoepidemiology II: the nested case-control study--a novel approach in pharmacoepidemiologic research*. Pharmacotherapy, 2004. **24**(9): p. 1105-9.
17. Matsumoto, M. and K. Inoue, *Predictors of institutionalization in elderly people living at home: the impact of incontinence and commode use in rural Japan*. J Cross Cult Gerontol, 2007. **22**(4): p. 421-32.
18. Luppá, M., et al., *Predictors of nursing home admission of individuals without a dementia diagnosis before admission - results from the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA 75+)*. BMC Health Serv Res, 2010. **10**: p. 186.
19. Weissert, W.G. and C.M. Cready, *Toward a model for improved targeting of aged at risk of institutionalization*. Health Serv Res, 1989. **24**(4): p. 485-510.
20. Gaugler, J.E., et al., *Predicting nursing home admission in the U.S: a meta-analysis*. BMC Geriatr, 2007. **7**: p. 13.
21. Luk, J.K., P.K. Chiu, and L.W. Chu, *Factors affecting institutionalization in older Hong Kong Chinese patients after recovery from acute medical illnesses*. Arch Gerontol Geriatr, 2009. **49**(2): p. e110-4.
22. Tamblyn, R., et al., *The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec*. J Clin Epidemiol, 1995. **48**(8): p. 999-1009.
23. Hosmer, D., Lemeshow, S. , *Applied logistic regression*. 2nd ed. Probability statistics2000, United-States: Wiley Series
24. Schneeweiss, S. and M. Maclure, *Use of comorbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases*. Int J Epidemiol, 2000. **29**(5): p. 891-8.
25. Iezzoni, L.I., *The risks of risk adjustment*. JAMA, 1997. **278**(19): p. 1600-7.

26. Ministère de la Santé et des services Sociaux, *Info-Hébergement*. Québec, 2010.

Table 1: Baseline characteristics of the patients in development and validation cohorts

Characteristics	Development cohort		Validation cohort	
	(n= 61 172)		(n= 26 217)	
	n	%	n	%
Age (years)				
65-69	34 188	55.89	14 814	56.51
70-74	11 176	18.27	4 667	17.8
75-79	7 989	13.06	3 390	12.93
80-84	4 512	7.38	1 901	7.25
85 and over	3 297	5.39	1 442	5.5
Gender				
Female	34 819	56.92	14 899	56.83
Male	26 393	43.08	11 318	43.17

Table 2: Bivariate and multivariate analysis of potential factors associated with institutionalization

	Institutionalization			
	Bivariate analysis		Multivariate analysis	
Drugs	Odds Ratio	95%CI	Odds Ratio	95%CI
Drugs for osteoporosis	0.77	0.61-0.99	0.93	0.71-1.21
Respiratory drugs	0.83	0.70-1.00	0.99	0.86-1.14
Diuretics	0.91	0.76-1.08	0.87	0.76-1.00
Antipsychotics	4.05	3.02-5.43	3.45	2.91-4.08
Statins	0.39	0.30-0.50	0.64	0.53-0.78
Antidepressants	1.33	1.09-1.61	1.45	1.25-1.68
Benzodiazepines	1.02	0.85-1.21	0.83	0.73-0.95
Glaucoma drugs	0.89	0.45-1.75	0.63	0.37-1.07
Proton-pump inhibitors	0.50	0.36-0.71	0.96	0.74-1.24
Antidiabetics	1.34	1.05-1.69	1.63	1.38-1.92
Cardiovascular drugs	0.80	0.67-0.96	0.94	0.82-1.08
Antihypertensives	0.73	0.61-0.87	0.72	0.63-0.83
Antiparkinsonian	5.03	1.39-18.18	0.93	0.38-2.31

Urinary				
incontinence	1.79	1.39-2.30	1.09	0.46-2.36
Anti-thrombotics	1.17	0.82-1.48	1.01	0.93-1.09
Cephalosporine	0.45	0.40-0.53	0.54	0.45-0.65
Macrolide	0.51	0.45-0.61	0.37	0.31-0.44
Penicilline	0.48	0.41-0.50	0.44	0.37-0.52
Quinolone	0.87	0.73-1.05	0.99	0.70-1.40

Table 3: Score associated with each risk factor for institutionalization

Risk factor	Score
Drugs for osteoporosis	0
Urinary incontinence drugs	0
Cardiovascular drugs	0
Respiratory drugs	0
Diuretics	-1
Antipsychotics	5
Statin	-2
Antihypertensive	-1
Cephalosporin	-2
Macrolide	-4
Penicillin	-3
Tetracyclin	-3
Antithrombotics	0
Quinolone	0
Proton-pump inhibitors	0
Antiparkinsonian	0
Glaucoma drugs	-2
Benzodiazepines	-1
Antidepressant	1
Antidiabetic	2

Table 4: Mean score and mean risk for institutionalization and mortality and c-statistics

	Institutionalization			Death		
	Cases (n=607)	Controls (n= 2 368)	t-test	Cases (n=7 977)	Controls (n= 31 038)	t-test
Mean score	-1	-4	30.08; p<0.001	-1	-3	95.12; p<0.001
Mean Risk	0.46	0.31	30.08; p<0.001	0.45	0.33	95.12; p<0.001
c-statistic	0.79 (0.77-0.81)			0.75 (0.73-0.78)		

Figure 1: Area under the receiver operating curve for the institutionalization score

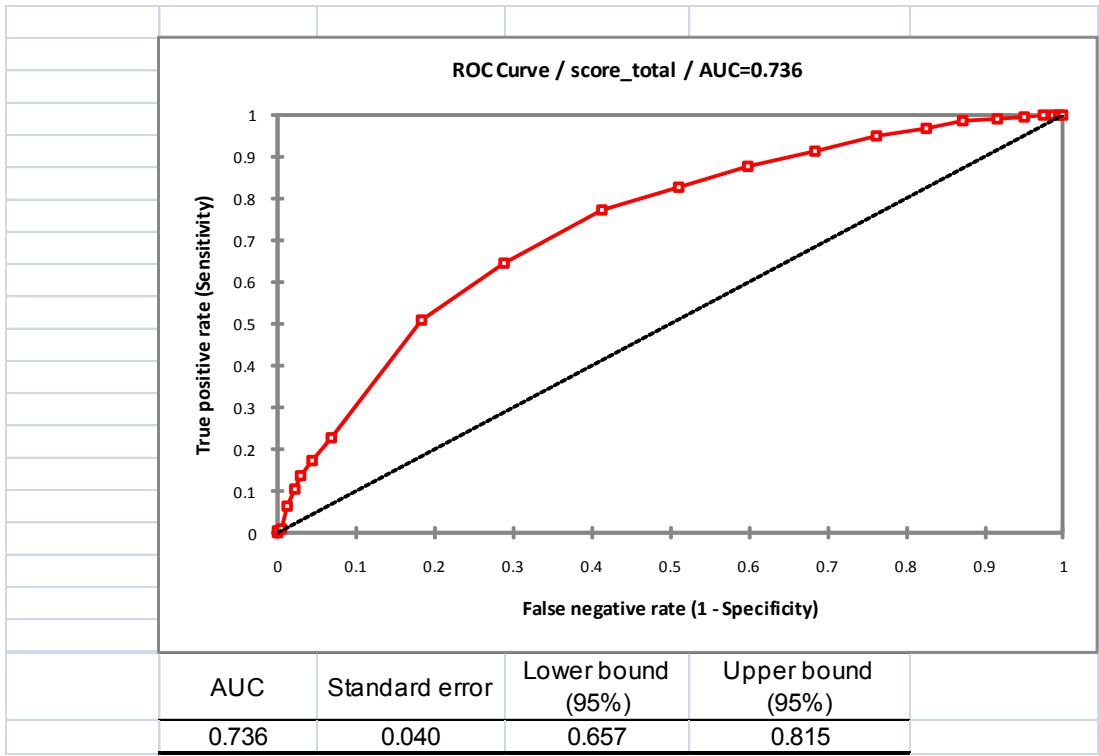
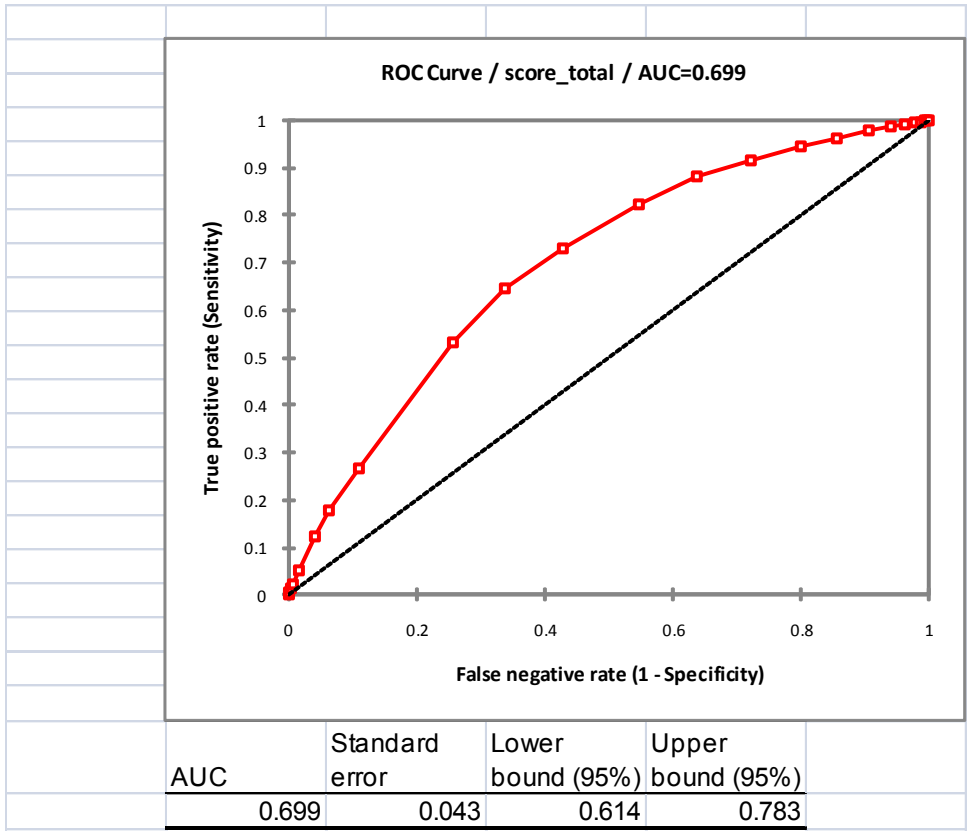


Figure 2: Area under the receiver operating curve the mortality score



5.3 Article 3 : Development of a comorbidity score based on institutionalization: comparison with the performances of a mortality score

Co-auteurs: Sarah-Gabrielle Béland, Cara Tannenbaum, Thierry Ducruet, Michel Prévaille et Yola Moride

Soumis à: Journal of Clinical Epidemiology

Cet article porte sur l'impact de l'ajout de variables non-rapportées dans les banques de données administratives sur la performance du score de comorbidité de décès.

Effect of external variables on the performance of the Geriatric Comorbidity Score derived from prescription claims in the community-dwelling elderly.

Sarah-Gabrielle Béland MSc,^{1,2} Cara Tannenbaum MD PhD,^{1,3} Thierry Ducruet MSc,^{1,2} Michel Prévile PhD,⁴ Djamal Berbiche PhD⁴, Yola Moride PhD FISPE^{1,2}

5. Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada
6. Pharmacoepidemiology Unit, Research Centre of the University of Montreal Hospital Centre (CRCHUM), Montreal, Quebec, Canada
7. Research Centre, University of Montreal Geriatrics Institute, Montreal, Quebec, Canada
8. Charles LeMoine Hospital Research Centre, University of Sherbrooke, Longueuil, Quebec, Canada

Address for correspondence:

Yola Moride, Faculty of Pharmacy, University of Montreal, P.O. Box 6128, succ. Centre-ville, Montreal, QC, Canada, H3C 3J7.

The results of this paper have not been published elsewhere.

Running title: Impact of external variables on comorbidity scores.

Sources of funding: This study was funded by the *Fonds de Recherche en Santé du Québec* and the Quebec Network for Research on Aging. S.G. Béland is the recipient of a Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Studentship.

ABSTRACT

Background: Comorbidity scores based on medical or prescription claims data are frequently used to control for confounding in pharmacoepidemiologic studies. Performance of such scores in predicting the risk of death in community-dwelling elderly adults may be compromised by the absence of mental health and socioeconomic characteristics not captured in claims data.

Objective: To assess the impact of adding mental health status and sociodemographic characteristics to the Geriatric Comorbidity Score, a score derived from prescription claims data in the Quebec community-dwelling elderly population.

Methods: We used the cohort study from the longitudinal Quebec Seniors' Health Survey (n=1,494) conducted between 2005 and 2006. For each participant, we obtained mental health and socioeconomic characteristics through validated questionnaires, which we linked with the medical and prescription claims databases of the Quebec Health Insurance Agency (RAMQ). The main study outcome was death within one year, ascertained using the Quebec death registry. The Geriatric Comorbidity Score was calculated from prescription claims data, with the c statistic as a measure of performance. Using backward stepwise selection, external variables (marital status, region, family income, social support, daily hassles, perceived

physical and mental health status, presence of mental health disorders) were added to the logistic regression model and the marginal effect assessed by comparing the c statistic with and without each covariate.

Results: Over one year, 77 deaths (5.15%) were reported. The c statistic for the Geriatric Comorbidity Score was calculated as 0.67 (95% confidence interval: 0.64-0.70). Addition of gender and age to the score yielded a 2.4% increase. The variable with the greatest impact on the c statistic was marital status (6.1% increase). Though important contributors, social support and perceived mental health status did not significantly improve performance of the score.

Conclusion: While gender, age, and marital status significantly improved performance of a predictive score in the community-dwelling elderly population, the absence of data on mental and physical health status did not appear to compromise the validity of claims-based scores. Combining comorbidity scores with other methods to control for confounding thus remains a useful tool in pharmacoepidemiologic research.

Keywords: Geriatric Comorbidity Score, pharmacoepidemiology, claims databases, elderly, unmeasured confounders, performance

INTRODUCTION

Comorbidity scores developed from health care claims databases are widely used to control for potential confounding in pharmacoepidemiologic research (1). The Charlson Index, based on diagnostic codes from hospital medical records (2), and the von Korff Chronic Disease Score, based on pharmacy dispensing claims data (3), are among the most frequently used. The majority of these scores reflect the risk of death over a one-year period, but their current predictive value, as measured using the concordance statistic (c statistic), ranges from only 0.63 to 0.84 (4). Such low performance may be explained by a variety of factors, including the validity of the data in the claims databases and the fact that the scores were developed a number of years ago. Furthermore, claims and diagnostic data were the only sources of information upon which the scores were based.

The main hypothesis underlying the use of comorbidity scores is that claims data alone are adequate and sufficient for controlling the confounding by overall health status. Evidence suggests, however, that inclusion of external variables not recorded in claims databases, such as sociodemographic characteristics and functional and mental health status in the elderly, may significantly improve the predictive performance of scores and the risk adjustment (5-10). Even self-reported functional health status, including

conditions such as depression and perception of mental and physical health, might enhance performance (6). In 2005, Mayo et al. examined the impact of adding physical function variables to the Charlson Index in a cohort of elderly patients (11); however, these variables were found not to significantly affect the score's predictive performance. Nonetheless, the effect of adding mental health variables has not yet been examined. Mental health disorders are common in the elderly, with a prevalence ranging from 1% to 20% depending on the timeframe selected. Anxiety disorders alone affect 1% to 15% of elderly (12-14). Given that only 45% of depressed older people use antidepressants, one may conclude that a large proportion of patients with mental health disorders are either untreated or treated with non-pharmacological interventions (13). Consequently, these conditions may not be well represented in a comorbidity score based on pharmacy claims alone. Finally, though sociodemographic characteristics are typically not included in comorbidity scores, they are known to influence mortality in the elderly population (15). For instance, widowhood increases the risk of mortality even 10 years following death of a spouse (16).

The Geriatric Comorbidity Score (GCS) was recently developed specifically for the community-dwelling elderly population. The GCS was based on a random sample of approximately 87,000 community-dwelling elderly

residents of Quebec, using the Quebec Health Insurance Agency (RAMQ) prescription claims database of the Quebec Prescription Drug Insurance Plan (which covers over 97% of elderly residents). The outcome of interest was death over a one-year period. Through a nested case-control analysis, the study identified the following drugs as increasing mortality risk: therapies for osteoporosis, urinary incontinence, cerebrovascular conditions, and glaucoma; antipsychotics; antiparkinsonian agents; diuretics, statins, and antihypertensives; cephalosporins, macrolides, penicillin, tetracyclines, and quinolone; proton-pump inhibitors; aminoglycosides and sulphonamide. The predictive performance of the GCS, as determined using the c statistic, was 0.75, better than the performance of previously published scores based on drug use. The aim of the present study was to assess the impact of adding mental health status and sociodemographic characteristics to the GCS.

METHODS

Conceptual framework

Comorbidity scores have so far been developed based on clinical judgment and statistical modelling (17-19). In order to identify all potential predictors of mortality in the elderly population, however, we drew upon the Andersen behavioural model. According to this model, the use of health services, as well as the outcome thereof, was determined by three defining factors: need,

enabling resources, and predisposing characteristics (20). Need was associated with health status, such as diseases reported by the physician or self-reported by the patient. Enabling resources were related to social status. Predisposing characteristics included characteristics like gender and others. We then reclassified, according to the Andersen Model, those factors previously published in the literature as being associated with mortality (Figure 1).

Study design

Using a retrospective cohort study design, we assessed the impact of adding mental health status and sociodemographic variables to the GCS, to determine whether performance of the score would be improved. The main study outcome was death within one year.

Study population

The study population was the cohort of the longitudinal Quebec Seniors' Health Survey ("Enquête sur la Santé des Aînés", referred to as ESA). The aim of the ESA was to describe the mental health status of community-dwelling elderly adults in the province. Participants were a random sample of 2,811 men and women aged 65 years and over who were not cognitively impaired (as determined by a Mini-Mental State Examination score ≥ 22) at the time of inclusion in the survey (recruitment

between 2005 and 2006). The ESA sampling method and collected data have been previously described (14). For the purposes of our study, data were available for 1,494 respondents. Participants were included if they responded to our survey and accepted that their data be linked to the Quebec health care claims database. They were followed for a 1-year period.

Data sources

We had access to three databases: 1) the RAMQ prescription and medical services claims databases (to calculate the GCS for each participant in our cohort); 2) death records as provided by the Quebec Institute of Statistics; and 3) self-reported data from the ESA survey (to ascertain external variables such as mental health and socioeconomic status).

The RAMQ prescription claims database includes all prescriptions for 97% of the province's elderly, as coverage for prescription drugs is universal for Quebec residents age 65 years and older. For each claim, the following information is recorded: name of drug, dosage, prescribed duration, date of dispensing, and specialty of prescribing physician. Quebec residents also benefit from universal medical coverage, regardless of age or income. Medical services are billed on a fee-for-service basis, whether they are rendered in outpatient clinics, emergency rooms, or hospitals. Variables

included in the RAMQ medical services claims database are: date of visit, physician's specialty, diagnosis (coded with ICD-9), type of service rendered (medical act), and location of service. Through the beneficiaries database, it is possible to obtain the gender and age group (65-69; 70-74; 75-79; 80-84; 85 and over) of the plan member. RAMQ databases may be linked to the ESA survey data through the health insurance number which is unique for each patient and remains unchanged over time.

Independent variables

The GCS, measured as a continuous variable, was the main independent variable. Need was assessed by the GCS, while external variables were added to address the two other components of the Anderson model, i.e. predisposing characteristics and enabling resources. In addition, age group and gender were included to assess potential improvement in predictive performance of the score.

Predisposing characteristics included education, family income, and self-reported health status (mental and physical). Education level was categorized as elementary school (0 to 7 years of schooling), secondary school (8 to 14 years), or post-secondary (15 years or more). Annual family income was assessed by a dichotomous variable: low (< \$15,000 CAD) or adequate (\geq \$15,000 CAD).

Enabling resources included level of daily hassles and stress, number of sources of social support, marital status, severity of depression (minor or major), and anxiety index. Daily stress was measured using the French version of the 30-item Daily Hassles Scale for the elderly (21, 22), a questionnaire inquiring about various aspects of life such as family, work, health, and friends. Subjects were asked to score the severity of every hassle that occurred in the past month on a 5-point scale ranging from 1 (not at all severe) to 5 (extremely severe). An index was then calculated by dividing the sum of the severity scores by the total number of items reported. For the purposes of our study, the stress index was dichotomized as low-level (< 2 , where 2 was the median score) or high-level (≥ 2). Validation of the Daily Hassles Scale in the elderly population has shown that stress related to physical health is a significant contributor to the score (Préville et al., non-published data).

Social support was evaluated using three questions: (1) "In your environment, is there someone you can confide in or talk to freely about your problems?"; (2) "Is there someone in your family or circle of friends who could assist you in time of need?"; and (3) "Is there someone you feel close to, a family member or friend, who shows affection towards you?". Since the majority of respondents had all three sources of support, two categories were defined: (1) absence of at least one source, and (2)

presence of all three sources of social support. This index has been shown to correlate significantly with psychotropic drug use in respondents (23). Marital status was measured as a trichotomous variable: never married, widowed or separated, or married. The presence or absence of major or minor depression was assessed using the definition used by Preville et al(14).

Timeframe

All data regarding external variables were obtained at the time of the survey interview. The GCS was calculated using prescription drug claims during the previous year. Death was ascertained for the year following the interview.

Statistical analysis

The association between each independent variable and the risk of death was measured using relative risk and multivariate logistic regression modelling. We chose the logistic regression model because we were interested in relationships and not in the time to an event, and this model allowed us to obtain statistics related to the score's performance. The degree of discrimination was assessed by the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. The c statistic, used as a measure of the score's performance, was calculated as the fraction of patients with the outcome among pairs of patients where one has the outcome (or the highest

prediction of having the outcome) and the other does not. When a model provides no information, $c = 0.5$. According to Hosmer and Lemeshow, a c statistic over 0.70 indicates satisfactory performance (24).

Ethical considerations

The ESA study was approved by the Research Ethics Committee of the Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke. All subjects signed an informed consent form authorizing the linkage of data with the RAMQ and the death registry.

RESULTS

The survey response rate was 83%, with participant characteristics as shown in Table 1. The majority of participants were women (72%) and 55% lived alone. Only 20% of respondents had a family income below \$15,000, which is representative of the Quebec elderly population. Most respondents had at least 3 sources of social support (86%). Only 5% had a mental health disorder as defined by DSM-IV criteria. In the year of follow-up, 77 deaths were recorded (5%). Further comparison showed that this sample was representative of the Quebec community-dwelling elderly population.

The success for linkages of the participants' ESA survey data with RAMQ databases was 99.6%. The predictive performance of the GCS alone, as measured by the c statistic, was calculated as 0.67 (95% confidence interval: 0.64-0.70). Other models were evaluated by stepwise selection of external variables (Table 2). Compared to the GCS only model, the addition of age, gender, and the other external variables combined improved the score's performance by 15.3%. Marital status alone led to the greatest improvement (6.1%). The association between score and risk of death tended to decrease the more external variables were added.

The best predictive model was the one with all variables combined (Model 11). However, even though the addition of external variables significantly improved the c statistic, the only added predictors of significance to the model were age, gender, and marital status (Table 3).

DISCUSSION

The predictive performance of the GCS in our cohort was 0.67, which meant that when we considered only the score as covariate, 67% of elderly who died obtained a higher score than those who did not die. This performance was considered adequate and comparable to other scores where age and gender were not considered in the model (24). Our study showed that the

score's performance could be improved with the inclusion of external variables such as age, gender, and social support. The single variable associated with the largest increase in predictive performance was marital status.

That marital status was a significant predictor is not surprising given the well documented protective relationship between marital status and risk of death (25-27). Since marital status is usually not available in health claims databases, comorbidity scores based on claims data alone may not be sufficient to control for unmeasured confounding in studies conducted in community-dwelling elderly. As pharmacoepidemiologic tools rapidly evolve through the linkage of multiple sources of data including electronic medical records, the addition of marital status to comorbidity scores would be an important variable to consider. The second most important variable that increased predictive performance was the presence of social support. All-cause and cardiovascular mortality has been shown to increase with social isolation (28, 29). Indeed, at the molecular level, this finding was reflected by an increase in C-reactive protein in persons who were socially isolated versus those who were not (30-32). Also, it has been showed that isolation increase the risk of many disease like depression, anxiety and

cardiovascular disease (33). These results were also reported in other study (34)

Interestingly, the addition of external variables related to mental health status did not significantly improve the score's performance (11). Hence, while previously published scores based on prescription claims were unable to totally capture mental health status, such variables were seen to offer only marginal improvement in predictive ability. Other variables were also found to only marginally improve performance of the score. These results concord with research by Mayo et al. (11) showing that functional status did not increase a score's predictive value.

Several strengths were evident in our study. For one, both the score and external variables were assessed in the same study population, which was not the case in previous research on the effect of external variables (11). The GCS was developed in the Quebec community-dwelling elderly population and the ESA cohort constituting our study sample was representative of this population. Another major strength was that external variables, such as mental health status, were assessed through validated questionnaires.

Study limitations included relatively small sample size. We were unable to detect an association for some of the variables, possibly due to insufficient statistical power. The power of this study was only 0.63, to detect relative risks of 1.2. This fact must be considered in the interpretation of results.

CONCLUSION

While gender, age, and marital status significantly improved performance of a predictive score in the community-dwelling elderly population, the absence of data on mental and physical health status did not appear to compromise validity of claims-based scores. Combining comorbidity scores with other methods to control for confounding thus remains a useful tool in pharmacoepidemiologic research.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to Danielle Buch, medical writer, for revision and editing of the manuscript. The author also wants to thanks the RAMQ.

References

1. Iezzoni LI, Schwartz M, Ash AS, Mackiernan Y, Hotchkin EK. Risk adjustment methods can affect perceptions of outcomes. *Am J Med Qual*. 1994;9(2):43-8. Epub 1994/01/01.
2. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373-83.
3. Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1992;45(2):197-203.
4. Schneeweiss S, Seeger JD, Maclure M, Wang PS, Avorn J, Glynn RJ. Performance of comorbidity scores to control for confounding in epidemiologic studies using claims data. *American Journal of Epidemiology*. 2001;154(9):854-64.
5. Fowles JB, Weiner JP, Knutson D, Fowler E, Tucker AM, Ireland M. Taking health status into account when setting capitation rates: a comparison of risk-adjustment methods. *JAMA*. 1996;276(16):1316-21. Epub 1996/10/23.
6. Hornbrook MC, Goodman MJ. Chronic disease, functional health status, and demographics: a multi-dimensional approach to risk adjustment. *Health Serv Res*. 1996;31(3):283-307. Epub 1996/08/01.
7. Fan VS, Au D, Heagerty P, Deyo RA, McDonell MB, Fihn SD. Validation of case-mix measures derived from self-reports of diagnoses and health. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(4):371-80. Epub 2002/04/03.
8. Gruenberg L, Kaganova E, Hornbrook MC. Improving the AAPCC (adjusted average per capita cost) with health-status measures from the

MCBS (Medicare Current Beneficiary Survey). *Health Care Financ Rev.* 1996;17(3):59-75. Epub 1997/01/02.

9. Covinsky KE, Justice AC, Rosenthal GE, Palmer RM, Landefeld CS. Measuring prognosis and case mix in hospitalized elders. The importance of functional status. *J Gen Intern Med.* 1997;12(4):203-8. Epub 1997/04/01.

10. Selim AJ, Fincke G, Ren XS, Lee A, Rogers WH, Miller DR, et al. Comorbidity assessments based on patient report: results from the Veterans Health Study. *J Ambul Care Manage.* 2004;27(3):281-95. Epub 2004/08/04.

11. Mayo NE, Nadeau L, Levesque L, Miller S, Poissant L, Tamblyn R. Does the addition of functional status indicators to case-mix adjustment indices improve prediction of hospitalization, institutionalization, and death in the elderly? *Med Care.* 2005;43(12):1194-202. Epub 2005/11/22.

12. Grenier S, Preville M, Boyer R, O'Connor K, Beland SG, Potvin O, et al. The impact of DSM-IV symptom and clinical significance criteria on the prevalence estimates of subthreshold and threshold anxiety in the older adult population. *Am J Geriatr Psychiatry.* 19(4):316-26. Epub 2011/03/24.

13. Steffens DC, Skoog I, Norton MC, Hart AD, Tschanz JT, Plassman BL, et al. Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(6):601-7. Epub 2000/06/06.

14. Preville M, Boyer R, Grenier S, Dube M, Voyer P, Punti R, et al. The epidemiology of psychiatric disorders in Quebec's older adult population. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie.* 2008;53(12):822-32. Epub 2008/12/18.

15. Steinbach U. Social networks, institutionalization, and mortality among elderly people in the United States. *J Gerontol.* 1992;47(4):S183-90. Epub 1992/07/01.

16. Boyle PJ, Feng Z, Raab GM. Does widowhood increase mortality risk?: testing for selection effects by comparing causes of spousal death. *Epidemiology*.22(1):1-5. Epub 2010/11/06.
17. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1992;45(6):613-9.
18. Romano PS, Roos LL, Jollis JG. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1993;46(10):1075-9; discussion 81-90.
19. Ghali WA, Hall RE, Rosen AK, Ash AS, Moskowitz MA. Searching for an improved clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1996;49(3):273-8.
20. Andersen RM. Revisiting the behavioral model and access to medical care: does it matter? *J Health Soc Behav*. 1995;36(1):1-10. Epub 1995/03/01.
21. Kanner AD, Coyne JC, Schaefer C, Lazarus RS. Comparison of two modes of stress measurement: daily hassles and uplifts versus major life events. *J Behav Med*. 1981;4(1):1-39. Epub 1981/03/01.
22. Vézina J GL. L'Échelle des Embêtements: une étude de validation française du "Hassles Scale" pour les personnes âgées. . Communication presented at the 49th Annual Meeting of the Canadian Psychological Association, . 1988.
23. Preville M, Hebert R, Boyer R, Bravo G. Correlates of psychotropic drug use in the elderly compared to adults aged 18-64: results from the Quebec Health Survey. *Aging Ment Health*. 2001;5(3):216-24. Epub 2001/09/29.
24. Hosmer D, Lemeshow, S. *Applied logistic regression*, 2nd edition. United-States: Wiley Series in probability statistics; 2000.

25. Ikeda A, Iso H, Toyoshima H, Fujino Y, Mizoue T, Yoshimura T, et al. Marital status and mortality among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study. *BMC Public Health*. 2007;7:73. Epub 2007/05/09.
26. Johnson NJ, Backlund E, Sorlie PD, Loveless CA. Marital status and mortality: the national longitudinal mortality study. *Ann Epidemiol*. 2000;10(4):224-38. Epub 2000/06/16.
27. Manzoli L, Villari P, G MP, Boccia A. Marital status and mortality in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med*. 2007;64(1):77-94. Epub 2006/10/03.
28. Berkman LF, Glass T, Brissette I, Seeman TE. From social integration to health: Durkheim in the new millennium. *Soc Sci Med*. 2000;51(6):843-57. Epub 2000/09/06.
29. House JS. Social isolation kills, but how and why? *Psychosom Med*. 2001;63(2):273-4. Epub 2001/04/09.
30. Ford ES, Loucks EB, Berkman LF. Social integration and concentrations of C-reactive protein among US adults. *Ann Epidemiol*. 2006;16(2):78-84. Epub 2005/11/08.
31. Loucks EB, Berkman LF, Gruenewald TL, Seeman TE. Relation of social integration to inflammatory marker concentrations in men and women 70 to 79 years. *Am J Cardiol*. 2006;97(7):1010-6. Epub 2006/03/28.
32. Heffner KL, Waring ME, Roberts MB, Eaton CB, Gramling R. Social isolation, C-reactive protein, and coronary heart disease mortality among community-dwelling adults. *Soc Sci Med*. 2011;72(9):1482-8. Epub 2011/04/16.
33. Almeida OP, Alfonso H, Flicker L, Hankey GJ, Norman PE. Cardiovascular Disease, Depression and Mortality: The Health In Men

Study. The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry. 2011. Epub 2011/03/23.

34. Iecovich E, Jacobs JM, Stessman J. Loneliness, social networks, and mortality: 18 years of follow-up. International journal of aging & human development. 2011;72(3):243-63. Epub 2011/08/13.

Figure1: Regression Model

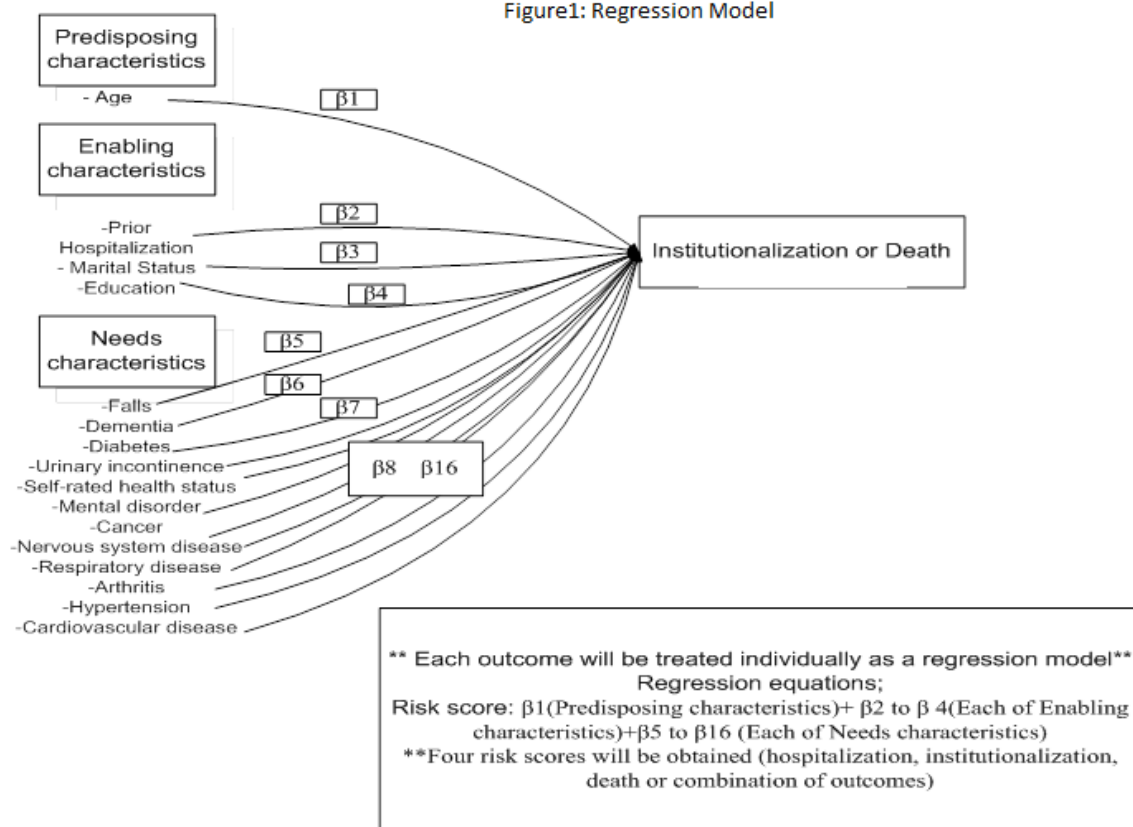


Table 1. Quebec Seniors' Health Survey: participant characteristics.

	Survey population (1,494)	<i>p-value</i>
	n (%)	
Gender		
Male	415(27.87%)	<0.0001
Female	1079 (72.13%)	
Marital status		
Married	660 (44.62)	<0.0001
Unmarried	819 (55.38)	
Family income		
Less than \$15,000	270 (19.90)	<0.0001
\$15,000 or over	1087 (80.10)	<0.0001
Region		
Suburban	440 (29.75%)	0.0139
Urban	520 (35.16%)	
Rural	519 (35.09%)	
Sources of social support		
0-2	202 (13.66%)	<0.0001
3	1277 (86.34%)	
Perception of physical health		
Excellent	241 (16.11%)	<0.0001
Very Good	550 (36.76%)	
Good	532 (35.56%)	
Normal	147 (9.83%)	
Poor	26 (1.74%)	

Perception of mental health		
Excellent	496 (33.16%)	<0.0001
Very Good	625 (41.78%)	
Good	332 (22.19%)	
Normal	39 (2.61%)	
Poor	4 (0.27%)	
Mental health disorders		
None	1419 (94.85%)	<0.0001
One or more	77 (5.15%)	
Continuous variables	Range	Mean
Age	65 to 96	73.89
Total score	-11 to - 5	-2.13
Number of daily hassles	0 to 30	9.36

Table 2. Predictive performance of the Geriatric Comorbidity Score with stepwise addition of external variables.

Model	C statistic (95% CI)*	% increase**	Relative risk for 1- point increase (95% CI)***
1. Age only	0.56 (0.53 - 0.57)	N/A	N/A
2. Gender only	0.60 (0.58 - 0.62)	7.1%	N/A
3. Score only	0.67 (0.64 - 0.70)	11.3%	1.31 (1.13 - 1.52)
4. Age + gender + score	0.69 (0.67 - 0.72)	2.4%	1.33 (1.14 - 1.56)
5. Model 4 + marital status	0.73 (0.71 - 0.75)	6.1%	1.34 (1.14 - 1.56)
6. Model 5 + region	0.73 (0.71 - 0.75)	0.8%	1.34 (1.14 - 1.56)
7. Model 6 + family income	0.73 (0.71 - 0.75)	-0.6%	1.24 (1.06 - 1.46)
8. Model 7 + daily hassles	0.73 (0.71 - 0.75)	0.8%	1.24 (1.06 - 1.46)
9. Model 8 + social support	0.76 (0.74 - 0.78)	3.5%	1.24 (1.06 - 1.46)
10. Model 9 + perceived physical health	0.76 (0.74 - 0.78)	0.5%	1.25 (1.06 - 1.46)
11. Model 10 + perceived mental health	0.77 (0.75 - 0.79)	0.9%	1.25 (1.07 - 1.47)
12. Model 11 + presence of mental disorder	0.769 (0.74-0.79)	-0.1%	1.25 (1.06 - 1.46)

- Total increase from Model 4 to Model 11 above: 12.6%
- Total increase from Model 3 to Model 11 above: 15.3%

* CI, confidence interval

** % increase as calculated from the preceding model

*** Relative risk of death calculated for a 1-point increase in the score (continuous variables only)

Table 3. Analysis of best predictive model (Model 11).

Variable	Relative Risk	95% Confidence Interval
Score	1.25	1.07 - 1.45
Age	1.071	1.01 - 1.14
Gender (reference: men)	0.39	0.19 - 0.81
Marital status (reference: alone)	0.46	0.20 - 0.98
Family income (reference: < \$15,000)	0.71	0.26 - 1.93
Region (reference: urban)	0.77	0.50 - 1.18
Daily hassles (continuous variable)	0.99	0.95 - 1.02
Social support (reference: < 3 sources)	3.15	0.82 - 6.17
Perceived mental health	1.00	0.65 - 1.53
Perceived physical health	1.24	0.76 - 2.00

5.4 Résultats complémentaires non soumis pour publication

5.4.1 Discrimination entre les scores obtenus chez les cas et les témoins

Comme premières analyses complémentaires aux articles 1 et 2, nous avons voulu vérifier de façon graphique comment le score discriminait entre les cas et les témoins. Les figures 3 et 4 qui suivent ont été obtenues en calculant le nombre de patients ayant obtenu chacun des scores (selon l'étendue possible des scores) pour chacun des événements (décès et institutionnalisation) et en divisant par le nombre total de sujets. Il est attendu que la majorité des cas se retrouvent à droite du graphique (c'est-à-dire qu'ils aient les scores les plus élevées) et que la majorité des témoins se retrouvent à gauche du graphique (scores plus faibles).

Figure 4: Discrimination entre les cas et les témoins selon le score obtenu au Geriatric Comorbidity Score dans la cohorte de validation

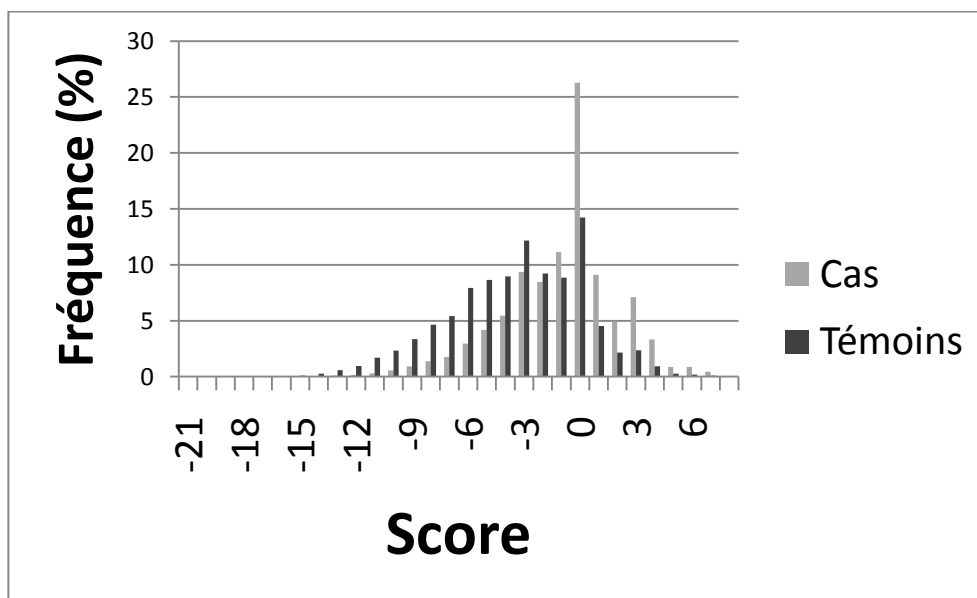
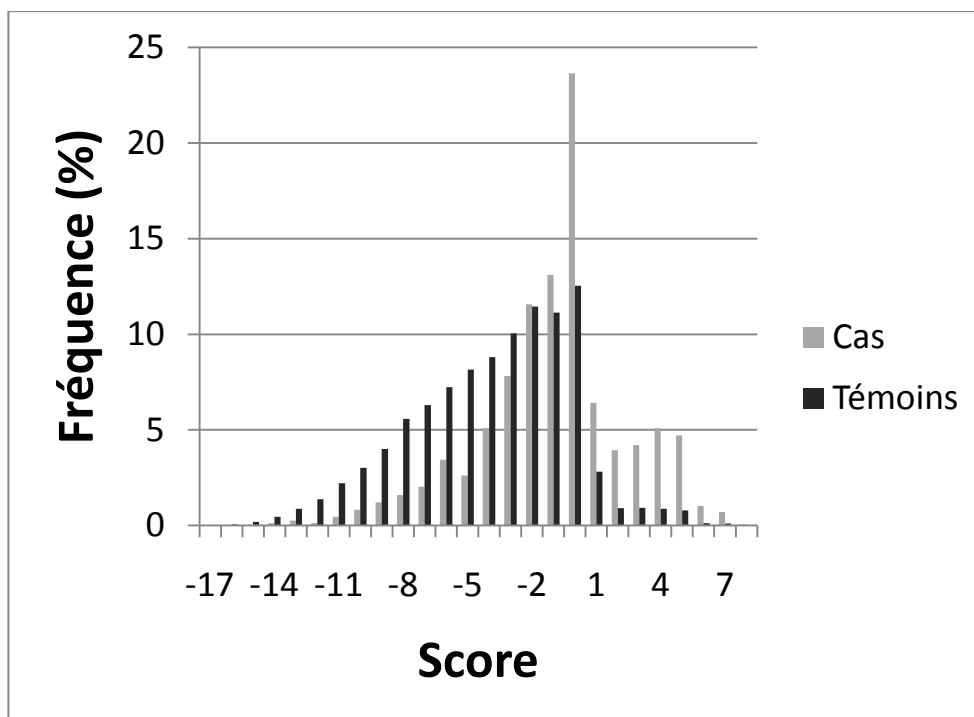


Figure 5: Discrimination entre les cas et les témoins selon le score obtenu au score d'institutionnalisation dans la cohorte de validation



Pour chacun des scores, la majorité des cas se retrouvent à droite du graphique et la majorité des témoins se trouvent à la gauche de celui-ci. Le score d'institutionnalisation semble cependant, de façon purement graphique, mieux discriminer entre les cas et les témoins. Si notre score discriminait parfaitement, aucun témoin n'aurait de score élevé et aucun cas n'aurait de scores très faibles. Dans ce cas-ci, pour les deux scores, très peu de témoins ont des scores supérieurs à 1 et très peu de cas ont des scores inférieurs à -5. Le score semble donc avoir donc l'effet discriminant escompté.

5.4.2 Fenêtres de temps pour le calcul des scores de comorbidité: Analyse de sensibilité

Dans les analyses cas-témoins intra-cohorte, les variables d'exposition médicamenteuses sont mesurées dans un intervalle de temps qui précède la survenue de l'événement d'intérêt. Dans les articles 1 et 2, on a choisi une fenêtre de temps de 12 mois. Selon les résultats de la revue de littérature sur les facteurs associés au décès et à l'institutionnalisation chez les personnes âgées, on constate que la plupart des troubles ou conditions sont de nature chronique. Par conséquent, on a fait le choix de prendre une fenêtre de temps suffisamment grande pour identifier l'ensemble des maladies chroniques d'un sujet donné. Ce choix est, bien entendu, arbitraire car une fenêtre de temps trop longue pourrait sous-estimer l'association entre certains médicaments et l'événement. En effet, plus la fenêtre de temps est grande, plus la probabilité d'exposition est élevée, tant chez les cas que chez les témoins, pouvant ainsi masquer une association éventuelle. Pour cette raison, ont été comparées les prévalences d'exposition aux différents médicaments à en utilisant une période de 3 mois et une période de 12 mois précédant le décès ou la date index des témoins (n=7 977 cas et 31 038 témoins; cohorte de validation). Les prévalences présentées dans le tableau ci-bas incluent les cas et les témoins. Cette analyse de sensibilité n'a pas été reprise dans l'échantillon de sujets institutionnalisés appariés à leurs témoins car les prévalences sont similaires. Au tableau 8 sont présentés les résultats de cette analyse de sensibilité.

Tableau 8: Comparaison entre des prévalences d'utilisation médicamenteuse dans une fenêtre de temps de 3 mois et de 12 mois avant la date index

Médicaments	Prévalence d'utilisation 3 mois (%)	Prévalence d'utilisation 1 an (%)	valeur p
Antiparkinsoniens	0.94	0.87	0.12
Médicaments cardiovasculaires	58.78	59.65	0.48
Inhibiteurs de pompes à proton	19.89	20.64	0.19
Médicaments pour système respiratoire	44.05	44.60	0.29
Médicaments pour le glaucome	1.60	1.69	0.32
Antihypertenseurs	58.79	59.81	0.23
Médicaments vasculaires	20.49	21.18	0.43
Benzodiazépines	50.41	51.55	0.28
Antidépresseurs	26.41	27.27	0.13
Antidiabétiques	21.61	22.11	0.08

Statines	32.02	32.61	0.82
Antipsychotiques	12.72	13.79	0.32
Diurétiques	52.13	53.06	0.43
Médicaments pour l'incontinence urinaire	17.99	18.72	0.54
Médicaments pour l'ostéoporose	7.83	8.15	0.64
Quinolone	12.11	10.12	0.09
Pénicilline	33.70	32.12	0.21
Macrolides	33.27	31.15	0.12
Cephalosporine	27.01	25.00	0.06
Aminoside	0.10	0.05	0.04

Les résultats de cette analyse démontre que peu importe le choix de la fenêtre de temps, il n'y a pas de différence en terme de prévalence. Ceci confirme que pour les maladies chroniques le choix de la fenêtre de temps n'a que peu d'impact sur la validité de l'étude.

5.4.3 Validation de l'algorithme pour identifier les cas de décès à partir des banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)

Le tableau 9 présente les résultats de la sous-étude de validation des cas de décès. Tel que décrit précédemment, les dates de décès ne sont pas disponibles dans les banques de la RAMQ. Éventuellement, seule l'année du décès aurait pu être transmise mais ceci requiert l'autorisation de la Commission d'Accès à l'Information, et l'année seule n'aurait pas été adéquate pour les fins de l'étude. Il a donc été nécessaire d'identifier les décès à partir d'un algorithme. On considère comme décédés les sujets qui n'ont reçu aucune ordonnance ou services médicaux pendant une période de 90 jours consécutifs. La date de décès correspondait à la date du dernier service pharmaceutique ou médical dans la RAMQ. Or, dans le cadre de l'enquête ESA les dates de décès étaient disponibles à partir des banques de l'Institut de la Statistique du Québec.

La sous-étude a été réalisée chez les 1494 sujets de l'enquête ESA qui ont été inclus dans l'article 3. Le statut de décès pendant l'année de suivi a été déterminé à partir de l'Institut de la Statistique du Québec et a été considéré comme valeur réelle, étalon d'or ("gold standard").

Tableau 9: Concordance entre le nombre de décès identifiés selon l'algorithme des données RAMQ et le nombre de décès identifiés dans les banques de l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ)

		Institut de la statistique du Québec	
		Décès	Non-décès
Algorithme	Décès	37	0
	Non-décès	1	1458

La sensibilité peut être calculée à l'aide du nombre de décès identifiés selon l'algorithme divisé par le nombre de décès réel. La sensibilité obtenue dans cette étude est de 0,97. Ceci signifie que 97% des cas identifiés par l'algorithme sont des vrais cas. D'autre part, la spécificité se mesure en divisant le nombre de vrai négatif par le nombre réel de non-décès. La spécificité obtenue est de 100%. Tous le non décédés ont été bien identifiés par l'algorithme. La valeur prédictive positive est de 100% tandis que la valeur prédictive négative est de 99%.

De ces résultats on peut conclure que l'algorithme d'identification des décès à partir des banques de données des services médicaux et pharmaceutique de la RAMQ semble valide.

5.4.4 Effet de l'inclusion interactions entre médicaments dans les modèles de régression logistique de régression multivariés

L'objectif principal sous-jacent à un développement de score est de pouvoir prédire de façon optimale l'événement d'intérêt. Dans le cadre de cette étude, nous avons voulu inclure le maximum de variables potentiellement associés avec le décès ou l'institutionnalisation. Il est connu, particulièrement dans la population âgée, que plusieurs interactions médicamenteuses sont possibles et que celles-ci mènent très souvent à l'institutionnalisation. Dans le cadre de cette sous-analyse, nous avons voulu vérifier l'impact de l'ajout d'interactions dans le score de comorbidité. Les interactions ont été sélectionnées selon leur plausibilité biologique et selon leur intérêt dans la population âgée.

Tableau 10: Association entre médicaments et décès: Modèle de régression logistique multivarié conditionnel comprenant les interactions entre médicaments

Médicaments d'intérêt	Odds ratio	IC 95%
Médicaments pour l'ostéoporose	0.78	0.72-0.83
Médicaments du système respiratoire	1.09	1.05-1.14
Diurétiques	1.18	1.13-1.22
Antipsychotiques	2.12	1.96-2.28
Statines	0.36	0.34-0.38
Antidépresseurs	0.95	0.91-0.99
Benzodiazépines	1.05	1.01-1.10
Médicaments pour le glaucome	0.71	0.61-0.82
Inhibiteurs de pompes à proton	0.44	0.41-0.47

Antidiabétiques	0.98	0.94-1.04
Médicaments cardiovasculaires	0.97	0.92-1.02
Antihypertenseurs	0.82	0.79-0.86
Antiparkinsoniens	0.38	0.30-0.49
Médicaments pour l'incontinence urinaire	1.85	1.71-2.00
Médicaments vasculaires	1.26	1.20-1.33
Céphalosporines	0.72	0.69-0.76
Macrolides	0.46	0.43-0.49
Pénicilline	0.54	0.51-0.56
Tétracyclines	0.64	0.58-0.71
Quinolone	0.57	0.54-0.62
Aminoside	1.93	1.29-2.89
Sulfamides	0.75	0.64-0.89
Interactions		
Antipsychotiques/Médicaments cardiovasculaires	0.82	0.75-1.02
Antipsychotiques/IPP	1.32	1.16-1.49
Antipsychotiques/Statines	1.88	1.68-2.10
Antipsychotiques/Antithrombotiques	0.81	0.73-0.92
Médicaments pour incontinence urinaire/ statine	1.28	0.98-1.39
Médicaments pour incontinence urinaire/ benzodiazépines	1.14	0.98-1.25
IPP/Médicaments vasculaires	1.15	1.028-1.28

Tableau 11: Performance prédictive du score de décès: Impact des interactions entre médicaments

Variable prédictive	c-statistique	% augmentation de performance prédictive
Score (incluant âge et sexe)*	0.75 (0.73-0.78)	référence
Antipsychotiques/IPP	0.75 (0.74-0.77)	0%
Antipsychotiques/Statines	0.76 (0.74-0.78)	1.33%
Antipsychotiques/Antithrombotiques	0.77 (0.75-0.79)	1.33%
IPP/Antithrombotiques	0.78 (0.76-0.79)	1.33%

Bien que certaines interactions pertinentes sur le plan cliniques soient statistiquement significatives dans le modèle de régression, leur effet sur la performance prédictive du score est très faible. De plus, l'inclusion d'interactions pour le calcul des scores augmenterait considérablement leur complexité. Effectivement, pour chaque interaction, une variable d'exposition supplémentaire devrait être ajoutée et donc, le nombre de variables dans le modèle augmenterait de façon exponentielle. De plus, pour tenir compte des interactions, il aurait fallu tenir compte des médicaments spécifiques plutôt que des grandes classes thérapeutiques. En tenant compte des médicaments spécifiques, plus d'une centaine de variables seraient incluses dans le modèle.

5.4.5 Comparaison entre les performances du Geriatric Comorbidity Score et du Charlson Index

Le Charlson Score est très fréquemment retrouvé dans la littérature mais moins souvent utilisé au Québec car il est connu que les codes ICD sont souvent moins fiables que les délivrances de médicaments. Malgré tout, sachant que ses performances sont souvent très supérieures à celles du CDS, nous avons comme objectif de comparer la performance de notre score avec celle du Charlson Score. Le score de Charlson a été appliqué à notre cohorte de validation (n= 26 217) et, en utilisant le même devis (cas-témoins intra-cohorte) que pour le calcul du Geriatric Comorbidity Score, la c-statistique a été obtenue. Les codes ICD ont été identifiés à partir du fichier des services médicaux fournis par la RAMQ. La fenêtre de temps considérées était la même que celle considérée pour le calcul du Geriatric Comorbidity Score, c'est-à-dire, 1 an avant l'événement.

Tableau 12: Comparaison entre les performances du Geriatric Comorbidity Score et du Charlson score

	Geriatric comorbidity score		Charlson Score	
	Cas (n= 7977)	Témoins (n= 31 038)	Cas (n= 7977)	Témoins (n= 31 038)
Score moyen	-1	-3	1.17	0.86
c-statistique	0.75 (0.73-0.78)		0.76 (0.74-0.77)	

Ces résultats semblent indiquer qu'il n'existe pas de différence significative entre les performances du Geriatric comorbidity Score et du Charlson Score. Par conséquent, il semblerait que le Charlson Index pourrait être une bonne alternative au GCS, malgré l'absence fréquente de diagnostics dans les banques de données des services médicaux de la RAMQ. En revanche, comme décrit dans l'article 1, le GCS présente

une meilleure performance que le von Korff comorbidity score, également basé sur des ordonnances.

5.4.6 Validation du score dans des sous-populations à risque

Les patients déments représentent une sous-population des personnes âgées résidant dans la communauté. Il est connu que les facteurs de risque d'institutionnalisation sont souvent très différents chez les sujets âgés déments. En effet, selon la littérature, la démence est un des facteurs les plus fortement associés à l'institutionnalisation. Pour le décès, cela ne semble pas être le cas. Sachant que la démence pourrait prendre une bonne partie de la variance expliquée dans les modèles de prédiction de l'institutionnalisation, nous avons voulu tester notre score dans une population âgée démente. La population de personnes âgées démentes est constituée de personnes âgées de 65 ans et plus ayant reçu un inhibiteur de cholinestérase (événement d'entrée dans la cohorte). Pour être consistants avec les résultats portant sur la performance du score d'institutionnalisation, un devis de cas-témoins intra-cohorte a aussi été utilisé. Les mêmes méthodes d'identification des cas d'institutionnalisation que celles utilisées dans le cadre de l'article 2 ont été utilisées. Le score d'institutionnalisation a été appliqué à la cohorte de déments et la performance a été évaluée à l'aide du calcul de la c-statistique.

Tableau 13: Comparaison des performances du score d'institutionnalisation dans une population âgée consommateurs d'inhibiteurs de cholinestérase et une population de personnes âgées démentes

	Score d'institutionnalisation dans échantillon de non utilisateurs d'inhibiteurs de cholinestérase		Score d'institutionnalisation dans échantillon de personnes âgées démentes (n= 37 611)	
	Cas (n=607)	Témoins (n= 2 368)	Cas (n= 3 696)	Témoins (n= 14 547)
Score moyen	-1	-4	1	-1
c-statistique	0.79 (0.77-0.81)		0.81 (0.79-0.83)	

Ces résultats montrent que notre score d'institutionnalisation est robuste bien que les facteurs associés à l'institutionnalisation chez les déments sont souvent différents des facteurs associés à l'institutionnalisation chez les non-consommateurs d'inhibiteurs de cholinestérase.

5.4.7 Validation du score dans la population initiale excluant les sujets ayant reçu un diagnostic de démence

Tableau 14: Validation du score de décès et d'institutionnalisation dans la population de personnes âgées excluant les personnes ayant reçu un diagnostic de démence

	Score de décès	Score d'institutionnalisation
c-statistique	0.78 (0.76-0.80)	0.79 (0.77-0.80)

Ces résultats montrent que notre score d'institutionnalisation est robuste et que la non exclusion des sujets ayant eu un diagnostic de démence n'insère pas de biais.

Chapitre 6 : Discussion

Le biais de confusion est un problème méthodologique important, surtout pour les études observationnelles qui visent à évaluer les bénéfices et les risques médicamenteux en conditions réelles d'utilisation. Dans ces études, de contrôler pour l'état de santé des patients au moment où ils débutent leur traitement, tel que mesuré par les scores de comorbidité, est une solution concrète qui présente de nombreux avantages. D'une part, le score de comorbidité simplifie les modèles d'analyses car l'état de santé est résumé en une seule covariable. D'autre part, les scores, ayant été développés à partir de données administratives de soins médicaux, sont adaptés aux banques de données de la RAMQ.

La population âgée représente une sous-population importante pour les études d'évaluation des effets réels des médicaments. En effet, malgré le fait que les aînés soient d'importants consommateurs de médicaments et qu'ils soient considérés comme étant vulnérables tant d'un point de vue clinique que réglementaire [166], ils ne sont que très rarement inclus dans les essais cliniques. Par conséquent, il nous apparaît prioritaire de développer des outils qui améliorent la validité des études observationnelles menées dans cette sous-population. Tel que démontré dans la revue de littérature effectuée dans le cadre de cette thèse, la majorité des scores publiés ont été développés dans une population âgée de 18 ans et plus, et n'ont pas été calibrés pour la population âgée de 65 ans et plus. Par ailleurs, l'événement d'intérêt pour les scores existants est le décès qui n'est peut être pas adapté aux études menées chez les personnes âgées dans lesquelles l'effet des médicaments sur l'institutionnalisation est de plus en plus évalué.

Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse visaient, dans un premier temps, à développer et valider deux scores de comorbidité adaptés aux études observationnelles menées chez les personnes âgées: le Geriatric Comorbidity Score (article 1), et un score de comorbidité basé sur l'institutionnalisation (article 2). Dans un deuxième temps, nos travaux visaient à évaluer l'effet de variables non rapportées dans les banques de données administratives, telles que certaines caractéristiques socio-démographiques, troubles de santé mentale et physique, sur la valeur prédictive du score de décès.

Pour amorcer la discussion, un retour sur les hypothèses de recherche, décrites au Chapitre 1, nous semble important. D'abord, il a été démontré que les facteurs et conditions médicales associés à l'institutionnalisation étaient effectivement différents des facteurs associés au décès, justifiant ainsi le développement de deux scores distincts. Les deux scores développés dans le cadre de ces travaux (institutionnalisation et décès) ont présenté de bonnes performances, tel que démontré par la c-statistique. La c-statistique du score de décès était de 0.75 (IC95% : 0.73-0.78) tandis que la c-statistique de l'institutionnalisation était de 0.79 (IC95% : 0.76-0.83). On considère de telles performances comme étant "excellentes"[111] car non seulement les deux valeurs de c-statistique excèdent 0.5, mais en plus elles sont supérieures à celle obtenue pour le Chronic Disease Score (CDS) et égales à celle obtenue pour le Charlson Index. Ces résultats sont cohérents avec le fait que, selon les données de la littérature, le Charlson Index est plus performant que le CDS. L'hypothèse portant sur le fait qu'un score d'institutionnalisation performerait mieux qu'un score de décès n'a pas été confirmée. Les performances des deux scores ne sont pas statistiquement différentes. De plus, dans le cadre d'analyses complémentaires, le score d'institutionnalisation s'est avéré tout aussi performant dans une population de personnes âgées démentes, avec une c-statistique de 0.81 (IC_{95%} : 0.78-0.84). Bien que surprenant, ce résultat s'explique probablement par des risques d'institutionnalisation et des expositions

médicamenteuses plus élevés chez les patients déments. En effet, si la prévalence d'exposition est plus élevée, la moyenne des scores obtenus sera plus élevée et, sachant que la probabilité d'institutionnalisation est plus élevée aussi, le score prédit donc mieux. Le choix de l'outil pour le contrôle du biais de prescription sélective demeure donc à la discrétion du chercheur. Cependant, dans la population âgée vivant à domicile, de choisir un outil basé sur l'institutionnalisation plutôt que le décès pourrait être plus pertinent pour certaines études, notamment celles qui visent à évaluer l'impact de santé publique d'un médicament. En effet, tout dépendant de l'événement à prédire, un score basé sur l'institutionnalisation pourrait être beaucoup plus pertinent et mieux représenter l'état de santé général d'un patient qu'un score basé sur le décès.

De plus, il a été montré que les interactions entre médicaments n'avaient pas d'impact important sur la capacité du score à prédire le décès. Les interactions n'ont donc pas été retenues dans le score final car elles iraient à l'encontre du but visé par les scores de comorbidité, qui sont la simplification des modèles d'analyses.

Par ailleurs, l'absence, dans les banques de données administratives, de certaines données a souvent été soulevée comme étant une limite méthodologique importante. Ceci a suscité un débat qui perdure dans la littérature depuis bientôt 20 ans [167]. Notre étude contribue à ce débat en quantifiant l'importance d'une telle absence sur la performance des scores de comorbidité basés uniquement sur les données d'ordonnances délivrées. Nos résultats, rapportés dans l'article 3, ont montré que deux variables socio-démographiques pouvaient augmenter la performance des scores de façon importante dans la population âgée: le statut marital ainsi que le soutien social. Ces résultats sont en accord avec les résultats de la littérature qui montrent que le statut marital et le soutien social sont des facteurs prédictifs importants du décès. En effet, les personnes seules et celles qui n'ont pas de sources

de soutien social ont un risque plus élevé de décéder que les personnes en couple avec un bon statut social [168-170]. L'article 3 nous a aussi permis de valider notre algorithme dans un autre échantillon.

Au-delà des résultats présentés dans les articles, des analyses complémentaires ont été effectuées pour développer et valider un algorithme d'identification des décès à partir des données d'utilisation de soins médicaux et pharmaceutiques. L'algorithme retenu a pu identifier la majorité des décès (97% de sensibilité), avec aucun de faux positifs (100% spécificité). Selon nos résultats, cet algorithme pourrait être appliqué à toutes les études observationnelles qui visent à évaluer le risque de décès chez les personnes âgées à partir des banques de données de la RAMQ.

Une fenêtre de temps d'un an avant la survenue de l'événement d'intérêt pour l'identification des ordonnances délivrées a été choisie en raison de sa cohérence avec les autres scores de comorbidité publiés dans la littérature. Ceci pourrait être critiqué car dans une certaine mesure, il s'agit d'une fenêtre de temps arbitraire. Les résultats des analyses complémentaires ont cependant montré que les prévalences d'utilisation médicamenteuse obtenues à partir d'une fenêtre de temps courte (3 mois) étaient semblables à celles obtenues avec une fenêtre de temps d'un an. Ce résultat peut être expliqué par le fait que les maladies prédictives de décès ou d'institutionnalisation, et pour lesquelles les médicaments correspondants ont été inclus dans les scores de comorbidité, sont pour la plupart chroniques..

6.1 Forces

Les forces et les limites de chacune des études réalisées dans le cadre de cette thèse ont été intégrées dans les articles soumis pour publication. Les avantages et limites qui seront discutées ci-dessous sont celles des études dans l'ensemble.

Les banques de données administratives de soins de santé, comme celles de la RAMQ, favorisent le développement et la validation de scores de comorbidité [30,

73, 171, 172]. Ces banques comportent de grands effectifs permettant ainsi d'évaluer des associations avec une puissance statistique élevée. De plus, les banques de données de la RAMQ comprennent l'information sur la délivrance de médicaments et les services médicaux utilisés de 92,7% de la population âgée. Les études réalisées dans cette population à partir des banques de données de la RAMQ ont donc une très bonne validité externe. D'autre part, le pourcentage de données manquantes dans la banque de données des services pharmaceutiques est très faible, soit de 0.4 % [37].

Une des forces importantes de notre étude est que, contrairement aux outils déjà publiés, les scores de comorbidité que nous avons développés ont été conçus pour la population âgée. Les scores existants sont très généraux et ont été pour la majorité validés dans des populations à haut risque (ex : population diabétique, population ayant subi une chirurgie cardiaque, etc...) mais très rarement dans la population âgée vivant à domicile. Le besoin de développer un outil spécifique à cette population est réel sachant que les bénéfices et les risques d'un médicament au moment de sa mise en marché sont peu connus. Les données dans cette population sont ainsi issues principalement d'études observationnelles. De plus, les outils existants prennent en compte de nombreuses maladies qui ne sont pas nécessairement prévalentes dans la population âgée. Par ailleurs, bien que certains des scores auraient pu être utilisés pour une population âgée, ils ne sont pas adaptés aux banques de données administratives en raison de certaines caractéristiques non rapportées dans ces banques, telles que le tabagisme, l'indice de masse corporelle ou des données cliniques [31, 173-175].

Dans cette thèse, des analyses cas-témoins intra-cohorte ont été effectuées pour développer les scores de comorbidité. Ces analyses permettent d'obtenir des estimés similaires à ceux obtenus dans une étude de cohorte, et ce, à partir d'un échantillon de la cohorte [176, 177]. Parmi les autres avantages, on retrouve une diminution des délais de réalisation d'analyses et une diminution des coûts [178,

179]. De plus, les caractéristiques qui varient en fonction du temps sont prises en compte, dans une certaine mesure, par la définition de fenêtres de temps plus ou moins rapprochées de l'événement d'intérêt. Il est également possible de considérer les dynamiques d'exposition en étude de cohorte, mais à partir d'analyses plus complexes.

Le Geriatric Comorbidity Score et le score basé sur l'institutionnalisation ont été développés à partir de la méthodologie utilisée dans la Framingham Heart Study. L'équipe du Framingham Heart Study ont développés de nombreux scores visant à prédire les risques de maladies coronaires [180, 181]. Nous avons sélectionné cette méthode car elle a fait l'objet de nombreuses publications dans la littérature; on peut ainsi conclure qu'elle est reconnue dans le domaine de la recherche. On considère qu'il s'agit là d'une force de notre étude car la majorité des autres scores de comorbidité publiés dans la littérature ne sont pas basés sur des méthodes reconnues.

Une des atouts des scores développés est le fait qu'ils ont été développés à partir de trois méthodes complémentaires: La revue de littérature exhaustive a été effectuée afin d'identifier tous les facteurs connus associés avec les risques d'institutionnalisation ou de décès. Suite à cette revue, tous les facteurs ont été revus par une gériatre afin d'identifier certains facteurs manquants ou certains facteurs non pertinents sur un plan clinique. Finalement, les associations ont été confirmées et triées en ordre d'importance selon des modèles statistiques.

La méthode d'identification de l'exposition médicamenteuse pourrait être sujette à au biais d'information, car une seule délivrance pendant la fenêtre de temps était considérée comme exposition. Ceci pourrait être critiqué mais les médicaments inclus dans les scores sont surtout utilisés pour des conditions chroniques. L'hypothèse sous-jacente était que dans le cas de conditions chroniques, une seule délivrance n'introduirait pas de biais. Des analyses de sensibilité ont en effet

démontré que la prévalence d'utilisation des médicaments dans une fenêtre de temps de 3 mois était très similaire à la prévalence observée dans une fenêtre de 12 mois.

Une des caractéristiques qui a été vérifiée dans cette étude est la robustesse du score d'institutionnalisation. La robustesse est définie par sa performance dans des conditions autres que celles où il a été développé. Bien que ceci ne faisait pas partie des objectifs principaux de la thèse, des analyses complémentaires indiquent que le score d'institutionnalisation est associé à une performance excellente dans la population âgée démente. Une performance peut être qualifiée d'excellente si elle obtient une c-statistique ≥ 0.70 [111]. Ceci constitue une des forces de notre étude.

6.2 Limites

Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse sont néanmoins limités par les données disponibles dans les banques de données de la RAMQ. Parmi les informations manquantes pouvant influencer la performance des scores, on retrouve le tabagisme, l'indice de masse corporelle, ainsi que d'autres mesures associées au statut de fragilité des personnes âgées. La fragilité était un facteur très important à considérer dans les études menées chez les personnes âgées. Les caractéristiques les plus fréquemment associées à la fragilité incluent perte de poids, lenteur des sujets, faiblesses, épuisement, ainsi qu'un faible niveau d'activité physique[182]. Toutefois, ces variables sont difficilement mesurables et ne sont pas disponibles dans les banques de données administratives.

D'autre part, à partir des banques de données administratives, il est généralement difficile de mesurer la sévérité d'une maladie. Cette donnée manquante pourrait possiblement entraîner un biais d'information dans l'étude. La sévérité aurait pu être considérée si les doses et durées d'utilisation médicamenteuse avaient été considérées. En revanche, tel que cité par Schneeweiss et al., la

caractéristique principale d'un score est sa facilité d'utilisation. Par conséquent, la prise en compte des doses aurait beaucoup complexifié les modèles [73].

L'identification des cas institutionnalisés a été effectuée à partir des codes d'établissement correspondant à des soins de longue durée (hébergement). Il est possible que le nombre de sujets ayant réellement été institutionnalisés ait été sous-estimé. En effet, il est possible qu'un patient soit institutionnalisé mais reçoit ses services médicaux à l'extérieur de son lieu d'hébergement. Dans ce cas, il nous aurait été impossible d'identifier ce patient à partir des codes de lieu de service qui figurent parmi les données de facturation des médecins. En revanche, il est très peu probable qu'un patient n'ait pas reçu une première visite de contrôle par un médecin de l'institution au moment où il est hébergé. De ce fait, nous croyons que l'impact de ce possible biais de sélection est minime.

Par ailleurs, dû au fait qu'un proxy était utilisé afin de déterminer les personnes décédées, il est possible que l'événement d'intérêt aie mal été classifié. Cependant, il est à noter qu'il est peu probable que des personnes âgées n'aie aucune délivrance de médicaments ni aucun service médical rendu pendant une période prolongée. D'autre part, l'algorithme utilisé a été testé et validé dans la cohorte provenant de l'étude sur la Santé des Aînés. Certains peuvent prétendre que l'adhérence au médicament peut être questionnable sur une période de 1 an de suivi mais la majorité des médicaments consommés par les personnes âgées le sont pour traiter des maladies chroniques (en majorité des maladies cardiovasculaires) [183]. De ce fait, il est fort probable qu'une absence prolongée de services médicaux ou pharmaceutiques puisse signifier que le patient est effectivement décédé.

Un autre biais possible de cette étude est la mauvaise classification de l'exposition. Ce biais est possible si des sujets se sont absentés du pays (pour voyage ou autre) pendant une période prolongée. Cependant, nous croyons que ce biais est minimisé par le fait que nous avons choisi d'utiliser une définition très large de l'exposition (avoir consommé au moins 1 fois dans l'année précédant l'événement).

En effet, si un sujet s'est absenté pendant une période de 4 mois, il a dû renouveler ses ordonnances avant son voyage et à son retour et donc, son exposition sera comptabilisée malgré tout. D'autre part comme tous les scores présents dans la littérature, les scores développés dans cette thèse ne tiennent pas compte des changements entre produits. En effet, si l'on avait voulu tenir compte du changement entre produits, il aurait été impossible d'utiliser les codes AHF pour définir l'exposition, il aurait plutôt fallu utiliser les codes associés aux médicaments individuels. Ceci aurait eu pour effet d'augmenter grandement le nombre de variables dans le score et de complexifier celui-ci. C'est aussi le cas pour les variables d'exposition dépendantes du temps. Cependant, sachant que nous avons considéré que des maladies chroniques, il est peu probable que cette caractéristique aurait influencé les résultats.

Un des biais possible dans cette étude est le biais protopathique. Ce biais est dû à la définition des fenêtres de temps. En effet, ce biais pourrait survenir si un patient est défini comme exposé alors que son traitement lui a été donné en fin de vie pour tenter de repousser le décès. Une association médicament-événement d'intérêt aurait donc été attribuée à tort au médicament d'intérêt. Cependant, les médicaments considérés dans cette étude servent à traiter des maladies chroniques. Il est donc peu probable que ce biais survienne. De plus, ce biais est moins probable dans le score d'institutionnalisation sachant qu'il est rare qu'une institutionnalisation soit instantanée, plusieurs mois sont souvent nécessaires avant d'être institutionnalisé.

Bien que les données incluses dans les banques de données de la RAMQ se retrouvent également dans d'autres banques de données de soins de santé canadiennes ou internationales, il est toujours recommandé de valider un score avant de l'utiliser dans une autre population [73]. Cependant, bien que certains scores soient grandement utilisés dans les études pharmacoépidémiologiques, ils ne semblent pas avoir eu de validation ou de calibration dans les populations qui ont fait l'objet des différentes études publiées. Ceci représente donc une limite générale

des études qui ont fait appel à des scores de comorbidité. Cette thèse a démontré l'importance de cette étape car le Chronic Disease Score représentait une moins bonne performance que celle qui a été rapportée dans la littérature (c-statistique dans notre cohorte de validation= 0.47 comparée à 0.73 selon la littérature).

La non-prise en compte des hospitalisations dans notre étude aurait pu introduire un biais de temps immesurable. Le biais de temps immesurable survient lorsque les consommations médicamenteuses ne sont pas prises en compte durant l'hospitalisation. Ceci a pour impact de sous-estimer l'exposition et donc, de sous-estimer les estimés. Or, un tel biais est peu probable dans le cadre de nos études car la majorité des médicaments inclus dans les scores sont utilisés de façon chronique. Par conséquent, il est peu probable qu'ils n'aient été délivrés uniquement pendant une hospitalisation. Aussi, la définition de l'exposition utilisée est très large (avoir eu une délivrance du médicament au moins 1 fois dans l'année précédant l'événement). Ceci a pour impact de diminuer la probabilité de survenue de ce biais potentiel sachant que les sujets n'ont probablement pas été hospitalisés sur plus de quelques mois.

De cette thèse on peut conclure qu'un score basé sur la délivrance de médicaments peut présenter de bonnes performances s'il est utilisé dans la population dans laquelle il a été développé. De plus, ces résultats indiquent que bien que les facteurs associés à l'institutionnalisation et au décès soient différents, la performance des deux scores est similaire. Le choix de l'outil pour le contrôle du biais de prescription sélective demeure donc à la discrétion du chercheur. Dans la population âgée vivant à domicile, de choisir un outil basé sur l'institutionnalisation plutôt que le décès pourrait être plus pertinent pour certaines études, notamment celles qui visent à évaluer l'impact de santé publique d'un médicament. Finalement, bien que certains facteurs externes permettent de mieux prédire le décès dans la population âgée, ceux considérés dans cette étude n'entraînent qu'une amélioration marginale de la performance du score de comorbidité. Par conséquent, l'absence de

telles données dans les banques de données administratives ne semble pas compromettre la validité des scores de comorbidité existants.

Chapitre 7 : Conclusion et perspectives

Les travaux de cette thèse ont permis d'alimenter le débat qui existe au sein de la communauté scientifique concernant les scores de comorbidité et les banques de données administratives. Avec le vieillissement de la population et l'augmentation constante du nombre de médicaments mis en marché, les études pharmacoépidémiologiques portant sur les bénéfices et les risques médicamenteux en conditions réelles d'utilisation dans la population âgée deviennent de plus en plus importantes. Les personnes âgées ont été identifiées par les agences de réglementation comme étant une sous-population à risque pour laquelle, des études après mise en marché sont nécessaires. L'utilisation d'outils développés spécifiquement dans cette population peut augmenter la validité des études menées dans cette population. Le contrôle des facteurs confondants non-mesurés et du biais de prescription sélective dans les études pharmacoépidémiologiques menées à partir de banques de données demeure un sujet d'intérêt majeur et ce, depuis quelques années.

Au terme de ces travaux, trois contributions majeures ont été réalisées. Dans un premier temps, il a été démontré que la performance des scores basés sur le décès dépend de la population à l'étude, d'où l'intérêt du « Geriatric Comorbidity Score », qui fut développé dans le cadre de cette recherche. Les performances du « Geriatric Comorbidity Score » sont supérieures à celles des autres scores fréquemment utilisés. Le score est spécifique à la population âgée et on recommande son utilisation plutôt que celle de scores non spécifiques comme le Chronic Disease Score.

Dans un deuxième temps, on a confirmé que les médicaments associés au risque d'institutionnalisation diffèrent de ceux associés au risque de décès dans la population âgée, justifiant ainsi le développement d'un score basé sur l'institutionnalisation. Malgré ses performances similaires au score de décès,

l'utilisation d'un tel score plutôt que d'un score basé sur la prédiction du décès peut s'avérer utile, surtout dans les études portant sur l'impact de santé publique d'un médicament. Dans ces études, l'institutionnalisation est un événement d'intérêt pour évaluer la valeur ajoutée d'un médicament.

Finalement, les travaux de cette thèse ont aussi permis d'identifier certaines caractéristiques non rapportées dans les banques de données administratives qui sont associées au décès. Chez les personnes âgées, le statut marital ainsi que le soutien social sont deux facteurs importants. Cependant, la prise en compte de ces variables n'entraîne qu'une amélioration marginale de la performance des scores. Cette étude offre une contribution importante au début qui existe sur les scores de comorbidité, souvent critiqués par l'absence de données potentiellement importantes. Selon notre étude, l'absence de certaines données associées au décès chez les personnes âgées, ne semblent pas compromettre la validité des scores de comorbidité basés sur des données d'ordonnances délivrées.

Suite à ces travaux, la prochaine étape serait de valider le Geriatric Comorbidity Score et le score d'institutionnalisation dans des populations de personnes âgées autres que celles du Québec. Ceci permettrait de documenter la validité externe des scores, et ainsi augmenter leur utilisation hors-Québec. De plus, si l'on veut qu'un score demeure performant, il est nécessaire de le mettre à jour en fonction de l'évolution du marché du médicament et des pratiques cliniques. En effet, une des limites importantes des scores existants est qu'ils n'ont pas été mis à jour et donc, sont devenus désuets.

Outre l'avancement des connaissances engendré par chacun des trois articles, il serait important d'apporter un regard qui aille au-delà des aspects techniques et analytiques des scores de comorbidité qui ont été développés. Une synthèse conceptuelle s'impose pour conclure cette thèse. A ce jour, peut-on prétendre que les scores de comorbidité développés pour la population de personnes âgées vont grandement améliorer la qualité des études observationnelles? Peut-on

recommander qu'ils fassent partie des standards de pratique de la recherche pharmacoépidémiologique? Au final, cette thèse a démontré que la problématique de la prescription sélective ne peut être complètement mesurée à partir d'associations statistiques entre comorbidité et/ou médicaments. On se rend compte que la problématique est, en fait, beaucoup plus complexe puisqu'elle interpelle également des dimensions sociales, culturelles, et autres. La prescription sélective est une triangulation entre les attitudes et croyances des patients, médecins, autres professionnelles de la santé, aspects environnementaux, et bien d'autres encore. Il serait par conséquent naïf de penser qu'elle puisse se caractériser uniquement à partir de scores de comorbidité. Il est vrai que ce travail a amélioré les scores de comorbidité mais d'autres recherches devront être effectuées pour prendre en compte les autres aspects de la prescription sélective. Seulement là, un contrôle complet de cette source de biais dans les études observationnelles pourrait être envisagé.

Bibliographie

1. Wennberg, J. and Gittelsohn, *Small area variations in health care delivery*. Science, 1973. **182**(117): p. 1102-8.
2. Magid, D.J., et al., *Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs thrombolytic therapy*. JAMA, 2000. **284**(24): p. 3131-8.
3. Rosenthal, G.E., et al., *Severity-adjusted mortality and length of stay in teaching and nonteaching hospitals. Results of a regional study*. JAMA, 1997. **278**(6): p. 485-90.
4. Asch, S.M., et al., *Measuring underuse of necessary care among elderly Medicare beneficiaries using inpatient and outpatient claims*. [Erratum appears in JAMA. 2003 May;289(14):1782]. JAMA, 2000. **284**(18): p. 2325-33.
5. May, D.S., et al., *Surveillance of major causes of hospitalization among the elderly, 1988*. Morbidity & Mortality Weekly Report CDC Surveillance Summaries, 1991. **40**(1): p. 7-21.
6. Roos, L.L., Jr., et al., *How good are the data? Reliability of one health care data bank*. Medical Care, 1982. **20**(3): p. 266-76.
7. Virnig, B.A., et al., *Survival analysis using Medicare data: example and methods*. Health Services Research, 2000. **35**(5 Pt 3): p. 86-101.
8. Goff, D.C., Jr., et al., *Congestive heart failure in the United States: is there more than meets the I(CD code)? The Corpus Christi Heart Project*. Archives of Internal Medicine, 2000. **160**(2): p. 197-202.
9. Bernstein, C.N., et al., *Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study*. American Journal of Epidemiology, 1999. **149**(10): p. 916-24.

10. Hamilton, W.T., et al., *The quality of record keeping in primary care: a comparison of computerised, paper and hybrid systems*. British Journal of General Practice, 2003. **53**(497): p. 929-33; discussion 933.
11. McKenzie, D.A., et al., *The validity of medicaid pharmacy claims for estimating drug use among elderly nursing home residents: The Oregon experience*. Journal of clinical epidemiology, 2000. **53**(12): p. 1248-57.
12. Christensen, D.B., et al., *Comparison of prescription and medical records in reflecting patient antihypertensive drug therapy*. The Annals of pharmacotherapy, 1994. **28**(1): p. 99-104.
13. Friedman, G.D., *Screening criteria for drug monitoring. The Kaiser-Permanente drug reaction monitoring system*. Journal of chronic diseases, 1972. **25**(1): p. 11-20.
14. IMS-Brogan, *Pharmetrics Integrated Database*.
<http://www.imshealth.se/portal/site/imshealth/>.
15. Rawson, N.S., *Access to linked administrative healthcare utilization data for pharmacoepidemiology and pharmacoconomics research in Canada: anti-viral drugs as an example*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2009. **18**(11): p. 1072-9.
16. West, S.L., et al., *Recall accuracy for prescription medications: self-report compared with database information*. American journal of epidemiology, 1995. **142**(10): p. 1103-12.
17. Van Ganse, E., *[Use of computerized data in pharmacoepidemiology]*. Therapie, 2000. **55**(1): p. 123-6.
18. Garcia Rodriguez, L.A. and S. Perez Gutthann, *Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology*. Br J Clin Pharmacol, 1998. **45**(5): p. 419-25.

19. Monster, T.B., et al., *Pharmacy data in epidemiological studies: an easy to obtain and reliable tool*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002. **11**(5): p. 379-84.
20. Avillach, P., et al., *Design and evaluation of a semantic approach for the homogeneous identification of events in eight patient databases: a contribution to the European EU-ADR project*. *Stud Health Technol Inform*. **160**(Pt 2): p. 1085-9.
21. Antoniou, T., et al., *Validation of case-finding algorithms derived from administrative data for identifying adults living with human immunodeficiency virus infection*. *PLoS One*. **6**(6): p. e21748.
22. Broder, M.S., et al., *Using Administrative Claims Data to Estimate Virologic Failure Rates among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with Antiretroviral Regimen Switches*. *Med Decis Making*.
23. Renard, L.M., et al., *An algorithm to identify patients with treated type 2 diabetes using medico-administrative data*. *BMC Med Inform Decis Mak*. **11**: p. 23.
24. Sessler, D.I., et al., *Broadly applicable risk stratification system for predicting duration of hospitalization and mortality*. *Anesthesiology*. **113**(5): p. 1026-37.
25. Blais, L., P. Ernst, and S. Suissa, *Confounding by indication and channeling over time: the risks of beta 2-agonists*. *Am J Epidemiol*, 1996. **144**(12): p. 1161-9.
26. Hogan, J.W. and T. Lancaster, *Instrumental variables and inverse probability weighting for causal inference from longitudinal observational studies*. *Stat Methods Med Res*, 2004. **13**(1): p. 17-48.
27. Lobo, F.S., et al., *Addressing the issue of channeling bias in observational studies with propensity scores analysis*. *Res Social Adm Pharm*, 2006. **2**(1): p. 143-51.

28. Brookhart, M.A., et al., *Confounding control in healthcare database research: challenges and potential approaches*. Med Care. **48**(6 Suppl): p. S114-20.
29. Schaubel, D., et al., *Two-stage sampling for etiologic studies. Sample size and power*. Am J Epidemiol, 1997. **146**(5): p. 450-8.
30. Von Korff, M., E.H. Wagner, and K. Saunders, *A chronic disease score from automated pharmacy data*. Journal of Clinical Epidemiology, 1992. **45**(2): p. 197-203.
31. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. Journal of Chronic Diseases, 1987. **40**(5): p. 373-83.
32. Gagne, J.J., et al., *A combined comorbidity score predicted mortality in elderly patients better than existing scores*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(7): p. 749-59.
33. Schneeweiss, S., et al., *Consistency of performance ranking of comorbidity adjustment scores in Canadian and U.S. utilization data*. Journal of general internal medicine, 2004. **19**(5 Pt 1): p. 444-50.
34. Food and drugs administration.
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/MinorityHealth/MinorityHealthInitiatives/default.htm>. 2011.
35. Schneeweiss, S., et al., *A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics*. Journal of Clinical Epidemiology, 2005. **58**(4): p. 323-37.
36. Mikaeloff, Y., et al., *Infant and toddler disease score was useful for risk of hospitalization based on data from administrative claims*. J Clin Epidemiol, 2007. **60**(7): p. 680-5.
37. Tamblyn, R., et al., *The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of*

- the prescription claims database in Quebec.* J Clin Epidemiol, 1995. **48**(8): p. 999-1009.
38. Fowles, J.B., et al., *Agreement between physicians' office records and Medicare Part B claims data.* Health Care Financ Rev, 1995. **16**(4): p. 189-99.
 39. Romano, P.S. and D.H. Mark, *Bias in the coding of hospital discharge data and its implications for quality assessment.* Med Care, 1994. **32**(1): p. 81-90.
 40. Romano, P.S., et al., *A comparison of administrative versus clinical data: coronary artery bypass surgery as an example. Ischemic Heart Disease Patient Outcomes Research Team.* J Clin Epidemiol, 1994. **47**(3): p. 249-60.
 41. Kaufman, D.W., *Interpretation of associations in pharmacoepidemiology.* Semin Hematol, 2008. **45**(3): p. 181-8.
 42. Schneeweiss, S., et al., *Increasing levels of restriction in pharmacoepidemiologic database studies of elderly and comparison with randomized trial results.* Med Care, 2007. **45**(10 Supl 2): p. S131-42.
 43. Glynn, R.J., et al., *Selective prescribing led to overestimation of the benefits of lipid-lowering drugs.* J Clin Epidemiol, 2006. **59**(8): p. 819-28.
 44. Petri, H. and J. Urquhart, *Channeling bias in the interpretation of drug effects.* Stat Med, 1991. **10**(4): p. 577-81.
 45. Feinstein, A., *Clinical Epidemiology* 1985: Saunders, Philadelphia.
 46. Cain, K.C. and N.E. Breslow, *Logistic regression analysis and efficient design for two-stage studies.* Am J Epidemiol, 1988. **128**(6): p. 1198-206.
 47. Schneeweiss, S., *Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2006. **15**(5): p. 291-303.
 48. Gagne, J.J., et al., *A combined comorbidity score predicted mortality in elderly patients better than existing scores.* J Clin Epidemiol.

49. Collet, J.P., et al., *Controlling confounding when studying large pharmacoepidemiologic databases: a case study of the two-stage sampling design*. Epidemiology, 1998. **9**(3): p. 309-15.
50. White, J.E., *A two stage design for the study of the relationship between a rare exposure and a rare disease*. Am J Epidemiol, 1982. **115**(1): p. 119-28.
51. Walker, A.M., *Anamorphic analysis: sampling and estimation for covariate effects when both exposure and disease are known*. Biometrics, 1982. **38**(4): p. 1025-32.
52. Wacholder, S., et al., *The partial questionnaire design for case-control studies*. Stat Med, 1994. **13**(5-7): p. 623-34.
53. Zhao, L.P. and S. Lipsitz, *Designs and analysis of two-stage studies*. Stat Med, 1992. **11**(6): p. 769-82.
54. Weinberg, C.R. and D.P. Sandler, *Randomized recruitment in case-control studies*. Am J Epidemiol, 1991. **134**(4): p. 421-32.
55. Schill, W. and K.H. Jockel, *The analysis of case-control studies under validation subsampling*. Eur J Clin Nutr, 1993. **47 Suppl 2**: p. S34-41.
56. Rosenbaum, P.R., Rubin, D.B., *The central role of the propensity score in observational studies for causal effects*. Biometrika, 1983. **70**: p. 41-55.
57. Rubin, D.B., *Estimating causal effects from large data sets using propensity scores*. Ann Intern Med, 1997. **127**(8 Pt 2): p. 757-63.
58. Joffe, M.M. and P.R. Rosenbaum, *Invited commentary: propensity scores*. Am J Epidemiol, 1999. **150**(4): p. 327-33.
59. Sturmer, T., et al., *Adjusting effect estimates for unmeasured confounding with validation data using propensity score calibration*. Am J Epidemiol, 2005. **162**(3): p. 279-89.
60. Sturmer, T., et al., *Adjustments for unmeasured confounders in pharmacoepidemiologic database studies using external information*. Med Care, 2007. **45**(10 Supl 2): p. S158-65.

61. Seeger, J.D., T. Kurth, and A.M. Walker, *Use of propensity score technique to account for exposure-related covariates: an example and lesson*. Med Care, 2007. **45**(10 Supl 2): p. S143-8.
62. Schneeweiss, S., et al., *High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data*. Epidemiology, 2009. **20**(4): p. 512-22.
63. Rassen, J.A., et al., *Covariate selection in high-dimensional propensity score analyses of treatment effects in small samples*. Am J Epidemiol. 2011. **173**(12): p. 1404-13.
64. Newhouse, J.P. and M. McClellan, *Econometrics in outcomes research: the use of instrumental variables*. Annu Rev Public Health, 1998. **19**: p. 17-34.
65. Greenland, S., *An introduction To instrumental variables for epidemiologists*. Int J Epidemiol, 2000. **29**(6): p. 1102.
66. Martens, E.P., et al., *Instrumental variables: application and limitations*. Epidemiology, 2006. **17**(3): p. 260-7.
67. Hernan, M.A. and J.M. Robins, *Instruments for causal inference: an epidemiologist's dream?* Epidemiology, 2006. **17**(4): p. 360-72.
68. McClellan, M., B.J. McNeil, and J.P. Newhouse, *Does more intensive treatment of acute myocardial infarction in the elderly reduce mortality? Analysis using instrumental variables*. JAMA, 1994. **272**(11): p. 859-66.
69. Chen, Y. and B.A. Briesacher, *Use of instrumental variable in prescription drug research with observational data: a systematic review*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(6): p. 687-700.
70. Abrahamowicz, M., et al., *Reducing the variance of the prescribing preference-based instrumental variable estimates of the treatment effect*. Am J Epidemiol, 2011. **174**(4): p. 494-502.

71. Ionescu-Ittu, R., M. Abrahamowicz, and L. Pilote, *Treatment effect estimates varied depending on the definition of the provider prescribing preference-based instrumental variables*. J Clin Epidemiol, 2011.
72. Miettinen, O.S., *Stratification by a multivariate confounder score*. Am J Epidemiol, 1976. **104**(6): p. 609-20.
73. Schneeweiss, S., et al., *Performance of comorbidity scores to control for confounding in epidemiologic studies using claims data*. American Journal of Epidemiology, 2001. **154**(9): p. 854-64.
74. Verstraeten, T., et al., *Vaccine safety surveillance using large linked databases: opportunities, hazards and proposed guidelines*. Expert Review of Vaccines, 2003. **2**(1): p. 21-9.
75. Schneeweiss, S. and M. Maclure, *Use of comorbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases*. International Journal of Epidemiology, 2000. **29**(5): p. 891-8.
76. Dawber, T.R., G.F. Meadors, and F.E. Moore, Jr., *Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study*. Am J Public Health Nations Health, 1951. **41**(3): p. 279-81.
77. Linn, B.S., M.W. Linn, and L. Gurel, *Cumulative illness rating scale*. J Am Geriatr Soc, 1968. **16**(5): p. 622-6.
78. Miller, M.D., et al., *Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale*. Psychiatry Res, 1992. **41**(3): p. 237-48.
79. Kaplan, M.H. and A.R. Feinstein, *The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus*. J Chronic Dis, 1974. **27**(7-8): p. 387-404.
80. Greenfield, S., et al., *Flaws in mortality data. The hazards of ignoring comorbid disease*. JAMA, 1988. **260**(15): p. 2253-5.

81. Charlson, M., et al., *Validation of a combined comorbidity index*. J Clin Epidemiol, 1994. **47**(11): p. 1245-51.
82. Deyo, R.A., D.C. Cherkin, and M.A. Ciol, *Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases*. J Clin Epidemiol, 1992. **45**(6): p. 613-9.
83. Institut Canadien d'information sur la Santé, *CIM-9/CCA et ICD-9-CM*. http://www.cihi.ca/CIHI-ext-portal/internet/fr/document/standards+and+data+submission/standards/classification+and+coding/codingclass_icd9cm, 1996-2011.
84. Roos, L.L., et al., *Risk adjustment in claims-based research: the search for efficient approaches*. Journal of Clinical Epidemiology, 1989. **42**(12): p. 1193-206.
85. Romano, P.S., L.L. Roos, and J.G. Jollis, *Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives*. Journal of Clinical Epidemiology, 1993. **46**(10): p. 1075-9; discussion 1081-90.
86. D'Hoore, W., C. Sicotte, and C. Tilquin, *Risk adjustment in outcome assessment: the Charlson comorbidity index*. Methods of Information in Medicine, 1993. **32**(5): p. 382-7.
87. D'Hoore, W., A. Bouckaert, and C. Tilquin, *Practical considerations on the use of the Charlson comorbidity index with administrative data bases*. J Clin Epidemiol, 1996. **49**(12): p. 1429-33.
88. Deyo, R.A., D.C. Cherkin, and M.A. Ciol, *Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases*. Journal of Clinical Epidemiology, 1992. **45**(6): p. 613-9.
89. Wagner, D.P., W.A. Knaus, and E.A. Draper, *Statistical validation of a severity of illness measure*. Am J Public Health, 1983. **73**(8): p. 878-84.

90. Brook, R.H., et al., *Overview of adult health measures fielded in Rand's health insurance study*. Med Care, 1979. **17**(7 Suppl): p. iii-x, 1-131.
91. Wan, T.T. and J.H. Broida, *Indicators for planning of health services: assessing impacts of social and health care factors on population health*. Socioecon Plann Sci, 1983. **17**(4): p. 225-34.
92. Elixhauser, A., et al., *Health care CBA and CEA from 1991 to 1996: an updated bibliography*. Med Care, 1998. **36**(5 Suppl): p. MS1-9, MS18-147.
93. 3M., *DRGs: Diagnosis Related Groups, . Definitions Manual, Version 10.0*
94. Iezzoni, L.I., et al., *Comorbidities, complications, and coding bias. Does the number of diagnosis codes matter in predicting in-hospital mortality?* JAMA, 1992. **267**(16): p. 2197-203.
95. Hannan, E.L., et al., *Clinical versus administrative data bases for CABG surgery. Does it matter?* Med Care, 1992. **30**(10): p. 892-907.
96. Iezzoni, L.I., et al., *Chronic conditions and risk of in-hospital death*. Health Serv Res, 1994. **29**(4): p. 435-60.
97. Krakauer, H., et al., *Evaluation of the HCFA model for the analysis of mortality following hospitalization*. Health Serv Res, 1992. **27**(3): p. 317-35.
98. Silber, J.H., et al., *Hospital and patient characteristics associated with death after surgery. A study of adverse occurrence and failure to rescue*. Med Care, 1992. **30**(7): p. 615-29.
99. McGovern, P.G., et al., *Trends in mortality, morbidity, and risk factor levels for stroke from 1960 through 1990. The Minnesota Heart Survey*. JAMA, 1992. **268**(6): p. 753-9.
100. Rozzini, R., et al., *Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity*. Age Ageing, 2002. **31**(4): p. 277-85.
101. Greenfield, S., et al., *Development and testing of a new measure of case mix for use in office practice*. Med Care, 1995. **33**(4 Suppl): p. AS47-55.

102. Quan, H., G.A. Parsons, and W.A. Ghali, *Validity of information on comorbidity derived from ICD-9-CCM administrative data*. Med Care, 2002. **40**(8): p. 675-85.
103. Saunders, K.W., Stergachis, A., Von Korff, M., *Group Health Cooperative of Puget Sound*, in *Pharmacoepidemiology 2nd ed.*, B.L.e. Strom, Editor 1994, John Wiley and Sons: Toronto.
104. Kuttner, R., *Must good HMOs go bad? First of two parts: the commercialization of prepaid group health care*. New England Journal of Medicine, 1997. **338**: p. 1558-1563.
105. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. Med Care, 1992. **30**(6): p. 473-83.
106. McHorney, C.A., J.E. Ware, Jr., and A.E. Raczek, *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs*. Med Care, 1993. **31**(3): p. 247-63.
107. Gilmer, T., et al., *The Medicaid Rx model: pharmacy-based risk adjustment for public programs*. Med Care, 2001. **39**(11): p. 1188-202.
108. Fishman, P.A., et al., *Risk adjustment using automated ambulatory pharmacy data: the RxRisk model*. Med Care, 2003. **41**(1): p. 84-99.
109. Lee, K.L., et al., *Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators*. Circulation, 1995. **91**(6): p. 1659-68.
110. Pace, N.L., L.H. Eberhart, and P.R. Kranke, *Quantifying prognosis with risk predictions*. Eur J Anaesthesiol, 2011.
111. Hosmer, D., Lemeshow, S., *Applied logistic regression, 2nd edition* 2000, United-States: Wiley Series in probability statistics.

112. Singh, B., et al., *Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi-institutional study*. Laryngoscope, 1997. **107**(11 Pt 1): p. 1469-75.
113. Newschaffer, C.J., T.L. Bush, and L.T. Penberthy, *Comorbidity measurement in elderly female breast cancer patients with administrative and medical records data*. J Clin Epidemiol, 1997. **50**(6): p. 725-33.
114. Gabriel, S.E., C.S. Crowson, and W.M. O'Fallon, *A comparison of two comorbidity instruments in arthritis*. Journal of Clinical Epidemiology, 1999. **52**(12): p. 1137-42.
115. Rochon, P.A., et al., *Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective comparison of three comorbidity indices*. Medical Care, 1996. **34**(11): p. 1093-101.
116. Waite, K., et al., *Lack of association between patients' measured burden of disease and risk for hospital readmission*. J Clin Epidemiol, 1994. **47**(11): p. 1229-36.
117. Krousel-Wood, M.A., A. Abdoh, and R. Re, *Comparing comorbid-illness indices assessing outcome variation: the case of prostatectomy*. J Gen Intern Med, 1996. **11**(1): p. 32-8.
118. Albertsen, P.C., et al., *The impact of co-morbidity on life expectancy among men with localized prostate cancer*. J Urol, 1996. **156**(1): p. 127-32.
119. Quach, S., et al., *A comparison between the APACHE II and Charlson Index Score for predicting hospital mortality in critically ill patients*. BMC Health Serv Res, 2009. **9**: p. 129.
120. Wang, C.Y., et al., *Comparison of Charlson comorbidity index and Kaplan-Feinstein index in patients with stage I lung cancer after surgical resection*. Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **32**(6): p. 877-81.

121. Christensen, S., et al., *Comparison of Charlson comorbidity index with SAPS and APACHE scores for prediction of mortality following intensive care*. Clin Epidemiol. **3**: p. 203-11.
122. Anderson, G.M., et al., *Trends and determinants of prescription drug expenditures in the elderly: data from the British Columbia Pharmacare Program*. Inquiry : a journal of medical care organization, provision and financing, 1993. **30**(2): p. 199-207.
123. Williams, J.I., Young, W. , *Inventory of studies on the accuracy of Canadian health administrative databases*, D.U. Population Health Research Unit, Institute for Clinical evaluative Sciences, Editor 1996: Halifax, Nova Scotia.
124. Moons, K.G., et al., *Limitations of sensitivity, specificity, likelihood ratio, and bayes' theorem in assessing diagnostic probabilities: a clinical example*. Epidemiology, 1997. **8**(1): p. 12-7.
125. Mikaeloff, Y., et al., *Infant and toddler disease score was useful for risk of hospitalization based on data from administrative claims*. Journal of clinical epidemiology, 2007. **60**(7): p. 680-5.
126. Gauthier, H., *Vie des générations et des personnes âgées : aujourd'hui et demain*. Institut de la Statistique du Québec, 2004. **1**: p. 43-90.
127. Thibault N., L.E., Girard C. , , *Si la tendance se maintient... Perspectives démographiques: Québec et régions, 2001-2051*. Institut de la Statistique du Québec, Collection Démographie, 2004: p. 39.
128. Lafortune L., B.F., Bergman H. , *Fragilité, incapacité et dépendance des personnes âgées: comment compléter l'architecture du système de santé? .* Les presses de l'Université de Montréal, 2008.
129. Institut Canadien d'information sur la Santé, *Les soins de santé au Canada 2008*. Ottawa, 2008.

130. Prouty, R., K. Coucouvanis, and K.C. Lakin, *Fiscal year 2004 institution populations, movement, and expenditures by state with national comparisons to earlier years*. Ment Retard, 2005. **43**(2): p. 149-51.
131. Info-Hébergement, *Bulletin d'information présentant des statistiques de base sur l'hébergement des personnes âgées en perte d'autonomie, Québec, MSSS, Direction générale adjointe aux ententes de gestion*. 2008: p. 22p.
132. Wolinsky, F.D., et al., *The risk of nursing home placement and subsequent death among older adults*. J Gerontol, 1992. **47**(4): p. S173-82.
133. Steinbach, U., *Social networks, institutionalization, and mortality among elderly people in the United States*. J Gerontol, 1992. **47**(4): p. S183-90.
134. Nihtila, E.K., et al., *Chronic conditions and the risk of long-term institutionalization among older people*. Eur J Public Health, 2008. **18**(1): p. 77-84.
135. Boaz, R.F. and C.F. Muller, *Predicting the risk of "permanent" nursing home residence: the role of community help as indicated by family helpers and prior living arrangements*. Health Serv Res, 1994. **29**(4): p. 391-414.
136. Satish, S., et al., *Geriatric targeting criteria as predictors of survival and health care utilization*. J Am Geriatr Soc, 1996. **44**(8): p. 914-21.
137. Freiman, M.P. and C.M. Murtaugh, *Interactions between hospital and nursing home use*. Public Health Rep, 1995. **110**(5): p. 546-54; discussion 545.
138. Freiman, M.P. and C.M. Murtaugh, *The determinants of the hospitalization of nursing home residents*. J Health Econ, 1993. **12**(3): p. 349-59.
139. Stearns, S.C., et al., *Risk indicators for hospitalization during the last year of life*. Health Serv Res, 1996. **31**(1): p. 49-69.
140. Miller, E.A. and W.G. Weissert, *Incidence of four adverse outcomes in the elderly population: implications for home care policy and research*. Home Health Care Serv Q, 2001. **20**(4): p. 17-47.

141. Andersen, R.M., *Revisiting the behavioral model and access to medical care: does it matter?* J Health Soc Behav, 1995. **36**(1): p. 1-10.
142. Luppá, M., et al., *Prediction of institutionalization in the elderly. A systematic review.* Age Ageing. **39**(1): p. 31-8.
143. Luppá, M., et al., *Predictors of nursing home admission of individuals without a dementia diagnosis before admission - results from the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA 75+).* BMC Health Serv Res. **10**: p. 186.
144. Luk, J.K., P.K. Chiu, and L.W. Chu, *Factors affecting institutionalization in older Hong Kong Chinese patients after recovery from acute medical illnesses.* Arch Gerontol Geriatr, 2009. **49**(2): p. e110-4.
145. Matsumoto, M. and K. Inoue, *Predictors of institutionalization in elderly people living at home: the impact of incontinence and commode use in rural Japan.* J Cross Cult Gerontol, 2007. **22**(4): p. 421-32.
146. Gaugler, J.E., A.M. Pot, and S.H. Zarit, *Long-term adaptation to institutionalization in dementia caregivers.* Gerontologist, 2007. **47**(6): p. 730-40.
147. Andel, R., K. Hyer, and A. Slack, *Risk factors for nursing home placement in older adults with and without dementia.* J Aging Health, 2007. **19**(2): p. 213-28.
148. Agüero-Torres, H., et al., *Institutionalization in the elderly: the role of chronic diseases and dementia. Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study.* J Clin Epidemiol, 2001. **54**(8): p. 795-801.
149. Brodaty, H., et al., *Mortality and institutionalization in early survivors of stroke: the effects of cognition, vascular mild cognitive impairment, and vascular dementia.* J Stroke Cerebrovasc Dis, 2010. **19**(6): p. 485-93.

150. Berger, K., et al., *Prognosis with Parkinson's disease in europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. Neurology, 2000. **54**(11 Suppl 5): p. S24-7.
151. Etminan, M., *Pharmacoepidemiology II: the nested case-control study--a novel approach in pharmacoepidemiologic research*. Pharmacotherapy, 2004. **24**(9): p. 1105-9.
152. Evans, J.G., G. Wilcock, and J. Birks, *Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease*. Int J Neuropsychopharmacol, 2004. **7**(3): p. 351-69.
153. Québec, R.d.l.A.M.d., *Rapport annuel de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec*. 2007.
154. Taylor, J.M., *Choosing the number of controls in a matched case-control study, some sample size, power and efficiency considerations*. Stat Med, 1986. **5**(1): p. 29-36.
155. Sullivan, L.M., J.M. Massaro, and R.B. D'Agostino, Sr., *Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions*. Stat Med, 2004. **23**(10): p. 1631-60.
156. Wiegand, R.E., *Performance of using multiple stepwise algorithms for variable selection*. Stat Med, 2010. **29**(15): p. 1647-59.
157. Sturmer, T., *Personnal communication at The 2011 Canadian Society for Epidemiology and Biostatistisc*. 2011.
158. Efron, B., *Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife* The Annals of Statistics 7 (1): 1–26. doi:10.1214/aos/1176344552. The Annals of Statistics 1979 Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife". The Annals of Statistics 7 (1): 1–26. doi:10.1214/aos/1176344552. **7** (1): p. 1-26.
159. Chambless, L.E., C.P. Cummiskey, and G. Cui, *Several methods to assess improvement in risk prediction models: extension to survival analysis*. Stat Med, 2011. **30**(1): p. 22-38.

160. Gratton, G., *L'hôpital de jour, concept, coûts et impacts sur le taux d'institutionnalisation et le taux d'hospitalisation en courte durée*. Mémoire présenté à l'Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue comme exigence partielle de la maîtrise en administration
1995.
161. Preville, M., et al., *The epidemiology of psychiatric disorders in Quebec's older adult population*. Can J Psychiatry, 2008. **53**(12): p. 822-32.
162. Institut de la Statistiques du Québec, *Fichier démographique*. http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/nais_deces/naissance/412.htm, 2008.
163. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. Journal of psychiatric research, 1975. **12**(3): p. 189-98.
164. Kanner, A.D., et al., *Comparison of two modes of stress measurement: daily hassles and uplifts versus major life events*. J Behav Med, 1981. **4**(1): p. 1-39.
165. Vézina J, G.L., *L'Échelle des Embêtements: une étude de validation française du "Hassles Scale" pour les personnes âgées*. . Communication presented at the 49th Annual Meeting of the Canadian Psychological Association, , 1988.
166. International Conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, I.w.G., *ICH harmonised tripartite guideline pharmacovigilance planning E2E*. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf, 2004.
167. Frawley, W.J., Piatetsky-Shapiro, G., Matheus, C.J. , *Knowledge discovery in database: an overview*. AI magazine, 1992. **13**(3): p. 57-70.

168. Salonen, J.T., *Socioeconomic status and risk of cancer, cerebral stroke, and death due to coronary heart disease and any disease: a longitudinal study in eastern Finland*. J Epidemiol Community Health, 1982. **36**(4): p. 294-7.
169. Berkman, L.F., *Social network analysis and coronary heart disease*. Adv Cardiol, 1982. **29**: p. 37-49.
170. Ebrahim, S., et al., *Marital status, change in marital status, and mortality in middle-aged British men*. Am J Epidemiol, 1995. **142**(8): p. 834-42.
171. Clark, D.O., et al., *A chronic disease score with empirically derived weights*. Medical Care, 1995. **33**(8): p. 783-95.
172. Fishman, P.A. and D.K. Shay, *Development and estimation of a pediatric chronic disease score using automated pharmacy data*. Medical Care, 1999. **37**(9): p. 874-83.
173. Lee, S., Lindquist, K., Segal, MR., Covinsky, Ke., *Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in Older Adults*. American Medical Association, 2009. **295**(7): p. 801-808.
174. Dawber, T., Gilcin, F., Meadors, MPH., Moore, FEjr. , *Epidemiological Approaches to Heart diseases: The Framingham Study*. American Journal of Public Health, 1951. **41**: p. 279-286.
175. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med, 1985. **13**(10): p. 818-29.
176. Liddell, F.D.K., McDonald, J.C. , Thomas, D.C., *Methods of cohort analysis: appraisal by application to asbestos mining*. J R Stat Soc (A), 1977. **140**: p. 469-491.
177. Breslow, N.E., Lubin, J.H., Marek, P., Langholz, B., , *Multiplicative models and cohort analysis*. Journal of the american statistical association, 1983. **78**: p. 1-12.

178. Essebag, V., et al., *Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure*. BMC Med Res Methodol, 2005. **5**(1): p. 5.
179. Ernster, V.L., *Nested case-control studies*. Prev Med, 1994. **23**(5): p. 587-90.
180. Anderson, K.M., Wilson, P.W.F., Odell, P.M., Kannel, W.B., *An updated coronary risk profile. A statement for health professionals*. Circulation, 1991. **83**: p. 356-362.
181. Wilson, P.W.F., D'agostino, R.B., Levy, B., Belanger, A.M., Silbershatz, H., Kannel, W.B., *Prediction of coronary heart disease using risk factors categories*. Circulation, 1998. **98**: p. 1837-1847.
182. Topinkova, E., *Aging, disability and frailty*. Ann Nutr Metab, 2008. **52 Suppl 1**: p. 6-11.
183. Venturini, C.D., et al., *Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly*. Clinics (Sao Paulo), 2011. **66**(11): p. 1867-72.

Annexes

Annexe 1 : Données disponibles dans les banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec

A) Fichier « Information personne assurée »

Nom de la variable	Définition	Type de variable	Information utilisée (Oui/Non)
Numéro banalisé de l'individu	Numéro séquentiel banalisé identifiant de façon unique une personne assurée, malgré ses changements de NAM.	<i>Alphanumérique (10)</i>	<i>Oui pour appariement</i>
Sexe du bénéficiaire	F : Féminin M : Masculin	<i>Alphanumérique (1)</i>	<i>Oui</i>
Groupe d'âge du bénéficiaire	Déterminé à la date index	<i>Alphanumérique (2)</i>	<i>Oui</i>
Date index	Date d'entrée dans la cohorte	Date : AAAA-MM-JJ	Oui

B) Fichier « Périodes d'admissibilité – Assurance médicaments » :

Nom de la variable	Définition	Type de variable	Information utilisée (oui/non)
Numéro banalisé de l'individu		<i>Alphanumérique (10)</i>	<i>Oui</i>

Code programme médicament	PS : Prestataire de l'assistance-emploi AD : Adhérent AL : Achat de lit DE : Désassurés 01 : Clientèle MTS 02 : Clientèle Tuberculose 04 : Consultation - Contraception orale d'urgence 06 : Traitement grippe A (H1N1) – pandémie (en vigueur depuis 2009-10-30) À blanc : Indéterminé	<i>Alphanumérique (2)</i>	<i>Non</i>
Code de plan	10 : PAE adulte (18 à 65 ans) 12 : Dépendant d'un PAE, qui a moins de 18 ans 13 : Dépendant d'un PAE, qui a entre 18 et 25 ans, est aux études à temps plein et sans conjoint À blanc : Indéterminé	<i>Alphanumérique (2)</i>	<i>Non</i>
Date début admissibilité		<i>Date : AAAA-MM</i>	<i>Oui</i>
Date fin admissibilité		<i>Date : AAAA-MM</i>	<i>Oui</i>

C) Fichier des services pharmaceutiques

Numéro banalisé de l'individu		<i>Alphanumérique (10)</i>	<i>Oui</i>
Code programme médicament	PS : Prestataire de l'assistance-emploi PA : Personne âgée de 65 ans et plus AD : Adhérent AL : Achat de lit DE : Désassurés 01 : Clientèle MTS 02 : Clientèle Tuberculose 04 : Clientèle Contraception orale d'urgence À blanc : Indéterminé	<i>Alphanumérique (2)</i>	<i>Pour admissibilité</i>
Code de plan	10 : PAE adulte (18 à 65 ans) 11 : PAE de 65 ans ou plus 12 : Dépendant d'un PAE, qui a moins de 18 ans 13 : Dépendant d'un PAE, qui a entre 18 et 25 ans, est aux études à temps plein et sans conjoint ...	<i>Alphanumérique (2)</i>	<i>Pour admissibilité</i>

	1K ou 1L : Clientèle MTS 2K ou 2L : Clientèle Tuberculose 04 : Clientèle Contraception orale d'urgence À blanc : Indéterminé		
Date du service		<i>Date : AAAA-MM-JJ</i>	<i>Oui</i>
Code DIN	<i>Selon la Liste des médicaments publiée par la RAMQ</i>	<i>Alphanumérique (8)</i>	<i>Non</i>
Classe AHF	Classe du médicament. Exemple : 28.16.04 = antidépresseur	<i>Alphanumérique (6)</i>	<i>Oui</i>
Code de dénomination commune	Nom commun du médicament. Exemple : 45504 = fluoxétine	<i>Alphanumérique (5)</i>	<i>Oui</i>
Code de forme		<i>Alphanumérique (5)</i>	<i>Non</i>
Code teneur	Information sur le dosage	<i>Alphanumérique (5)</i>	<i>Non</i>
Code de nature d'expression d'ordonnance	Information sur le renouvellement des prescriptions	<i>Alphanumérique (2)</i>	<i>Non</i>
Code de sélection médicament	E : Choix du pharmacien de dispenser un médicament équivalent P : Choix du prescripteur de ne pas substituer À blanc : Tel que prescrit	<i>Alphanumérique (1)</i>	<i>Non</i>

Durée du traitement		<i>Numérique (3)</i>	<i>Oui</i>
Quantité du médicament		<i>Numérique (6,3)</i>	<i>Oui</i>
Classe du prescripteur		<i>Alphanumérique (1)</i>	<i>Non</i>
Numéro banalisé du prescripteur		<i>Alphanumérique (10)</i>	<i>Non</i>
Spécialité du prescripteur	Spécialité principale du dispensateur à la date du service	<i>Alphanumérique (2)</i>	<i>Non</i>

D) Fichier des services médicaux

Numéro banalisé de l'individu		<i>Alphanumérique (10)</i>	<i>Oui</i>
Classe du professionnel		<i>Alphanumérique (1)</i>	<i>Non</i>
Spécialité du professionnel	Spécialité relié au service	<i>Alphanumérique (2)</i>	<i>Non</i>
Code d'acte	Omnipraticien : http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/100/000_complet_acte_omni.pdf Spécialiste : http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/150/000_complet_acte_spec.pdf	<i>Alphanumérique (5)</i>	<i>Oui (dans le calcul pour les dates de décès)</i>

Rôle dans l'exécution de l'acte		<i>Alphanumérique (1)</i>	<i>Non</i>
Date du service		<i>Date : AAAA-MM-JJ</i>	<i>Oui (calcul des dates de décès)</i>
Code de diagnostic	Selon CIM-9	<i>Alphanumérique (4)</i>	<i>Oui (calcul des dates de décès)</i>
Type de l'établissement		<i>Alphanumérique (3)</i>	<i>Oui (pour sélectionner les cas institutionnalisés)</i>
Montant facturé	<i>Calculs appliqués selon les tarifs des manuels de facturation des professionnels</i>	<i>Numérique (6,2)</i>	<i>Non</i>

Annexe 2 : Certificat d'éthique pour l'étude des articles 1 et 2

	
Département de kinésiologie	
Madame Yola Moride Professeure agrégée Faculté de pharmacie Pavillon Jean-Coutu Bureau 2254	CERTIFICAT N°: CÉRSS-2009-878-P
<p align="center"> COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE DES SCIENCES DE LA SANTÉ - CÉRSS - <u>CERTIFICAT D'ÉTHIQUE</u> </p>	
En vertu des documents qui lui ont été soumis, le Comité d'éthique de la recherche des sciences de la santé de l'Université de Montréal a procédé à l'évaluation éthique du projet suivant :	
<p> Titre de l'étude : Conséquences pharmaco-économiques de l'utilisation sous-optimale des inhibiteurs de cholinestérase (ChI) dans le traitement de la maladie d'Alzheimer au Québec. Nom de la chercheuse principale : Madame Yola Moride Nom des co-chercheurs : Marie-Jeanne Kergoat, Cara Tannenbaum, Sylvie Perreault, Jacques LeLorier, Jean Lachaine, Bernard Motulsky, Catherine Garnier. Organisme subventionnaire : FRSQ Programme : Recherche sur l'utilisation optimale des médicaments </p>	
Le Comité d'éthique déclare le projet conforme aux normes déontologiques en vigueur à l'Université de Montréal. Un certificat d'éthique est émis pour une durée d'une année dont les modalités d'applications sont les suivantes : Date d'émission du certificat : 2 septembre 2009 Date de fin de validité du certificat : 1 ^{er} septembre 2010 À l'échéance du certificat d'éthique, un suivi déontologique sera effectué, conformément aux normes de fonctionnement du <i>Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique</i> . Il est aussi à souligner que vous devrez faire part au CÉRSS de toute nouvelle information (changement dans les connaissances scientifiques...), observation (événement négatif, incident...) ou de tout changement au protocole expérimental, qui pourrait modifier le fondement éthique sur lequel repose votre projet de recherche.	
Veuillez agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.	
<p align="right"> _____ Date : 2 septembre 2009 </p>	
Marie-France Daniel Présidente Comité d'éthique de la recherche des sciences de la santé CEPSUM, 2100 Édouard-Montpetit, bureau 7211 Téléphone : (514) 343.5624 Télécopieur : (514) 343.2181 Courriel : marie-france.daniel@umontreal.ca	

Annexe 3 : Certificats d'éthique de l'Étude sur la Santé des Aînés

Institut universitaire
de gériatrie de Sherbrooke

Sherbrooke Geriatric
University Institute

- Soins de longue durée
- Gériatrie adulte
- Services ambulatoires
- Recherche
- Enseignement
- Recherche
- Développement de l'expertise

- Long terme santé care
- Adulte geriatric
- Ambulatory services
- Research
- Teaching
- Research
- Expertise development

Comité d'éthique de la recherche

Sherbrooke,
Le 16 février 2005

Monieur Michel Prévile
Centre de recherche sur le vieillissement
Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke
1036, rue Belvédère Sud
Sherbrooke (Québec) J1H 4C4

Objet : Suivi des modifications au projet de recherche intitulé Programme de recherche sur l'évaluation de la détresse psychologique modérée et sévère et sur l'étude des facteurs associés à l'utilisation des services de santé pour ces symptômes et à la consommation de psychotropes chez les personnes âgées vivant dans la communauté : STIS-A
N/Ref : 2003-26 / PRÉVILLE

M^r Prévile,

À titre de présidente du Comité d'éthique de la recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke, j'ai pris connaissance des clarifications concernant le protocole et des modifications apportées au formulaire de consentement. Ces dernières répondent adéquatement aux commentaires émis par les membres du CÉR. Nous vous en remercions.

Ainsi, le formulaire de consentement rattaché à votre projet en titre, soit la version 1.8, datée du 16 février 2005 est accepté. L'attestation éthique du protocole vous a déjà été transmise en septembre 2004, et est valide jusqu'en septembre 2005. Je vous rappelle qu'un suivi annuel, sous forme de questionnaire, vous sera alors envoyé avant l'expiration de ce délai, et la réalisation de cette démarche vous permettra de renouveler l'approbation éthique tout au long de l'étude. Vous serez également avisé si une modification supplémentaire de suivi est exigée.

Prenez également note que vous devez aviser le CÉR de toute modification au projet de recherche en indiquant dans toute correspondance le numéro de référence cité en rubrique.

En espérant le tout à votre entière satisfaction, je vous prie de recevoir, M^r Prévile, mes meilleures salutations.

La présidente par intérim,

JP/af

c. c. : Madame Hélène Payette, directrice du Centre de recherche sur le vieillissement

<p> Ferdinand Asselin</p> <p>275, rue Angell Sherbrooke (Québec) J1H 4C4 Tél. : (819) 821-4150</p>	<p> Ferdinand D'Amboise</p> <p>1036, rue Belvédère Sud Sherbrooke (Québec) J1H 4C4 Tél. : (819) 821-4150</p>	<p> Ferdinand St-Joseph</p> <p>417, rue du 4^e Étage Nord Sherbrooke (Québec) J1H 4C4 Tél. : (819) 821-4150</p>	<p> Ferdinand St-Vincent</p> <p>1036, rue 4^e Étage Sherbrooke (Québec) J1H 4C4 Tél. : (819) 821-4150</p>
---	---	--	--

Centre de santé et de services sociaux –
Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke
Health and Social Services Centre –
University Institute of Geriatrics of Sherbrooke

CONFORMITÉ À L'ÉTHIQUE EN MATIÈRE DE RECHERCHE SUR DES HUMAINS

Le Comité d'éthique de la recherche du CSSS – IUGS (volet Institut) a pris connaissance du rapport de suivi annuel pour le projet de recherche suivant :

Programme de recherche sur l'épidémiologie de la détresse psychologique modérée et sévère et sur l'étude des facteurs associés à l'utilisation des services de santé pour ces symptômes et à la consommation de psychotropes chez les personnes âgées vivant dans la communauté : l'ESA

Chercheur : Michel Prévile, Ph. D.

Suite à leur évaluation, les membres du Comité d'éthique de la recherche acceptent de reconduire l'approbation éthique pour ce projet de recherche jusqu'en septembre 2007.

Date : 11 octobre 2006

LE COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE EST COMPOSÉ DES MEMBRES SUIVANTS :

BIER, Nathalie	Représentante des étudiants au doctorat
COUTURIER, Yves	Professeur, Faculté des lettres et sciences humaines, Département de service social, Université de Sherbrooke
DELAND, Pierre	Représentant de la communauté
DUBOIS, Marie-France	Professeure, Faculté de médecine, Département de sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke
DUBREUIL, Michel	Représentant de la communauté
DUCHARME, Claire	Pharmacienne, Chercheure – Centre de recherche sur le vieillissement
GIROUX, Laurent	Personne spécialisée en éthique
LEBLANC, Jeannette	Professeure, Faculté des lettres et sciences humaines, Département de psychologie, Université de Sherbrooke
MARCHAND, Serge	Professeur, Faculté de médecine, Département de chirurgie, Université de Sherbrooke
MORISSETTE, Katherine	Juniste
ROY, Pierre-Michel	Médecin, Chercheur – Centre de recherche sur le vieillissement

Pavillon D'Youville Comité d'éthique de la recherche Téléphone : (819) 421-1170 poste 2386
1036, rue Salveville Sud Sherbrooke (Québec) J1H 4C4 Télécopieur : (819) 629-7141

Centre de santé et de services sociaux –
Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke
Health and Social Services Centre –
University Institute of Geriatrics of Sherbrooke

2003-26 / PRÉVILLE

CONFORMITÉ À L'ÉTHIQUE EN MATIÈRE DE RECHERCHE SUR DES HUMAINS

Le Comité d'éthique de la recherche du CSSS – IUGS a pris connaissance du rapport de suivi annuel soumis par Michel Prévile, Ph.D., pour le projet de recherche suivant :

Programme de recherche sur l'épidémiologie de la détresse psychologique modérée et sévère et sur l'étude des facteurs associés à l'utilisation des services de santé pour ces symptômes et à la consommation de psychotropes chez les personnes âgées vivant dans la communauté : l'ESA

Suite à leur évaluation, le Comité d'éthique de la recherche accepte de reconduire l'approbation éthique pour ce projet de recherche jusqu'en septembre 2008.

Date : 19 septembre 2007

LE COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE EST COMPOSÉ DES MEMBRES SUIVANTS :

ARCAND, Marcel	Médecin Chercheur, Centre de recherche sur le vieillissement, CSSS-IUGS
BROCHU, Martin	Professeur, Faculté d'éducation physique et sportive, Département de kinésiologie, Université de Sherbrooke Chercheur, Centre de recherche sur le vieillissement, CSSS-IUGS
CÔTÉ, Guylaine	Professeure, Faculté des lettres et sciences humaines, Département de psychologie, Université de Sherbrooke
COUTURIER, Yves	Professeur, Faculté des lettres et sciences humaines, Département de service social, Université de Sherbrooke
DELAND, Pierre	Représentant de la communauté
DUBOIS, Marie-France	Professeure, Faculté de médecine, Département de sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke
DUBREUIL, Michel	Représentant de la communauté
GIROUX, Laurent	Personne spécialisée en éthique
LESTAGE, Catherine	Représentantes des étudiants au doctorat
MARCHAND, Serge	Professeur, Faculté de médecine, Département de chirurgie, Université de Sherbrooke
MORISSETTE, Katherine	Juriste

Hôpital
et centre d'hébergement D'Youville

Comité d'éthique de la recherche
1035, rue Belvédère Sud
Sherbrooke (Québec) J1H 4C5

Téléphone : (819) 821-1170 poste 2366
Télécopieur : (819) 829-7141



**Commission d'accès
à l'information
du Québec**

Siège social
575, rue St-Amable, bureau 1.10
Québec (Québec) G1R 2G4
Téléphone: (418) 528-7741
Télécopieur: (418) 529-3102

Bureau de Montréal
480, boul. St-Laurent, bureau 501
Montréal (Québec) H2Y 3Y7
Téléphone: (514) 873-4196
Télécopieur: (514) 844-6170

Québec, le 28 mars 2007

D^r Michel Préville
Directeur scientifique de l'étude ESA
Centre de recherche
Hôpital Charles LeMoyné
3120, boul. Taschereau
Greenfield Park (Québec) J4V 2H1

N/Réf. : 06 07 57

Monsieur,

Nous avons bien reçu votre demande d'autorisation afin de recevoir communication de renseignements personnels détenus par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et son mandataire, l'Institut de la statistique du Québec (ISQ), dans le but de poursuivre l'étude longitudinale sur la santé des aînés.

Nous comprenons que vous avez obtenu ou prévoyez obtenir un consentement des participants vous autorisant à obtenir copie des renseignements personnels détenus par la RAMQ. Au total, environ 2 800 personnes âgées de 65 ans et plus participeront à votre étude. Nous comprenons que l'autorisation de la Commission est requise, malgré le consentement obtenu des participants compte tenu des restrictions des articles 63 et 64 de la *Loi sur l'assurance maladie* (L.R.Q., c. A-29). De plus, nous retenons que vous désirez aussi obtenir des données du MSSS et de son mandataire l'ISQ, mais le formulaire de consentement est plutôt muet à cet égard.

Par conséquent, après analyse de votre demande et conformément à l'article 125 de la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels*, nous vous autorisons à recevoir de la RAMQ, du MSSS et de son mandataire l'ISQ les renseignements décrits aux annexes 1 à 7, et ce, pour les 12 mois précédant la date de la première entrevue, pour les 12 mois de l'étude et pour les 12 mois suivant la date de la deuxième entrevue. Nous retenons que vous transmettez les dates des entrevues pour chaque personne.

Aux fins d'apparier les renseignements aux bonnes personnes, vous transmettez à la RAMQ, les nom, prénom, date de naissance, adresse et sexe des sujets ainsi que le numéro d'identification que vous avez généré pour chacun. La RAMQ transmettra au MSSS et à l'ISQ le numéro d'assurance maladie (NAM) et votre numéro d'identification afin qu'ils puissent apparier à leur tour les données. Ainsi, les fichiers que vous recevrez seront apparés à l'aide de votre numéro d'identification.

Dans les cas où la RAMQ pourrait répertorier des NAM incorrects, cette dernière est autorisée à transférer les NAM réels au MSSS et à son mandataire l'ISQ afin qu'ils puissent extraire les données concernant les bonnes personnes. Toutefois, la RAMQ aura fait la vérification des consentements de toute la cohorte afin de vérifier si tous les sujets ont bel et bien consenti à ce que vous ayez accès à leurs données.

De plus, la RAMQ fournira au MSSS et à son mandataire l'ISQ le nécessaire afin que ce dernier puisse vous transmettre le code d'installation brouillé. La RAMQ pourra vous fournir une liste des territoires correspondant aux installations.

La Commission tient également à vous sensibiliser au sujet des caractéristiques propres à assurer la qualité du consentement à la cueillette de renseignements provenant des organismes publics. À la suite de la lecture du formulaire dont vous nous avez fourni copie, nous devons soulever le manque de précisions quant aux organismes détenteurs impliqués ainsi qu'à la durée de conservation de ces renseignements. En effet, ce consentement est plutôt silencieux à propos du MSSS. Ces éléments sont essentiels afin que les sujets puissent donner un consentement libre, éclairé, spécifique et limité dans le temps.

Cette autorisation est assortie des conditions suivantes :

- vous devez assurer la confidentialité des renseignements personnels que vous recevrez;
- vous devez faire signer un engagement à la confidentialité aux membres de l'équipe de recherche et à toute autre personne qui s'ajoutera par la suite à cette équipe;
- vous devez utiliser les renseignements reçus uniquement pour cette recherche particulière;
- dans vos rapports, vous ne devez pas publier quelque renseignement que ce soit permettant d'identifier une personne physique;
- vous ne devez pas communiquer les renseignements reçus à des personnes autres que celles qui sont autorisées à les recevoir dans le cadre de cette recherche;

M. Michel Prévile

- 3 -

2007.03.28

- vous devez fournir à la RAMQ la copie originale des consentements pour vérification;
- vous devez détruire les renseignements personnels reçus et énumérés ci-dessus pour lesquels l'autorisation de la Commission vous est accordée, au plus tard le 31 avril 2012.

Enfin, il est opportun de vous rappeler que la décision de vous communiquer ces renseignements personnels relève d'un pouvoir discrétionnaire conféré aux organismes détenteurs, en l'occurrence la RAMQ et le MSSS.

Veuillez agréer, Monsieur, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

HG/MEB/lp

p.j. (7)

c.c. M. Normand Julien, RAMQ
M^{me} Joanne Gaumond, RAMQ
M. Claude Lamarre, MSSS
M^{me} Danielle Forest, MSSS
M^{me} Lucie Ross, MSSS
M^{me} Louise Bourque, ISQ

Ministère de la Santé
et des Services
sociaux

Québec

Coordination, financement, immobilisations et budget

Cabinet du sous-ministre

Québec, le 27 août 2009

Monsieur Michel Prévile
Directeur scientifique de l'étude ESA
Centre de recherche
Hôpital Charles LeMoine
3120, boul. Taschereau
Montréal (Québec) J4V 2H1

Objet : Demande 2007-132
Réf. : CAI : 06 07 57
Réf. : MSSS : 1847-00/2007-2008.001

Monsieur,

Conformément à l'autorisation émise par la Commission d'accès à l'information du Québec (CAI) du 28 mars 2007, vous trouverez, sur support CD, les informations APR-DRG concernant l'étude appelée « ESA – Détresse psychologique des 65 ans et plus - Complément d'individus : production données avant T1 et entre T1 et T2 ». Ces données ont été extraites pour la période du 1^{er} avril 2007 au 31 mars 2008. Nous vous enverrons les données 2008-2009 dès que le fichier sera disponible.

Veuillez noter que les données 2006-2007 et 2007-2008 sont passées de la version V12 à la version V24. Nous avons donc repris l'extraction des données 2006-2007 dans la version 24 afin que vous puissiez mieux comparer les données des deux dernières années. Pour vous aider, nous avons inclus sur le CD un document d'aide ainsi que la table des codes DRG en version V24.

Nous demeurons à votre disposition pour vous communiquer tout renseignement complémentaire concernant la présente demande et apprécierions que vous nous indiquiez les numéros de référence spécifiés ci-dessus.

Nous désirons vous mentionner que les données incluses dans la présente livraison ne doivent être utilisées qu'aux fins propres à cette demande. De plus, la mention de la source, lors de la production de rapports ou études, est souhaitable.

...2

1075, chemin Sainte-Foy, 3^e étage ~ Québec (Québec) G1S 2M1
Téléphone : 418 266-8399 ~ Télécopieur : 418 266-4612
Courriel : alain.saucier@msss.gouv.qc.ca

1075, chemin Sainte-Foy, 5^e étage ~ Sainte-Foy (Québec) G1S 2M1
Téléphone : 418 266-7005 ~ Télécopieur : 418 266-7024
Courriel : claude.lamarre@msss.gouv.qc.ca

2

Enfin, nous vous rappelons de respecter intégralement les conditions d'utilisation prescrites par la CAI lors de l'acceptation de votre requête.

Nous vous remercions de votre collaboration et nous vous prions d'agréer, Monsieur, nos salutations distinguées.

p. j.

Annexe 4 : Formulaire de consentement des sujets pour l'étude sur la Santé des Aînés



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DU PARTICIPANT – T2

INFORMATION SUR L'ÉTUDE

TITRE DU PROJET : Étude sur la santé des aînés
RESPONSABLE : Docteur Michel Prévillo

DÉCLARATION DE RESPONSABILITÉ

Le chercheur principal est responsable du déroulement du présent projet de recherche et s'engage à respecter les obligations qui y sont énoncées.

Signature du chercheur principal du projet : _____

OBJECTIF DU PROJET

Vous avez été recruté(e) pour participer à une étude sur la santé des personnes âgées de 65 ans et plus réalisée par le Réseau québécois de recherche sur le vieillissement en collaboration avec la firme Léger Marketing. L'objectif de cette recherche est de mieux comprendre les besoins de services de santé des Québécoises et Québécois de votre groupe d'âge.

NATURE DE LA PARTICIPATION DU SUJET

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous rencontrerez un(e) professionnel(le) diplômé(e) dans le domaine de la santé qui vous posera des questions concernant votre santé physique et mentale et sur votre utilisation des services de santé. On vous demandera aussi de fournir un échantillon de salive qui nous permettra d'étudier la présence d'hormones liées au stress. L'entrevue sera d'une durée approximative de 90 minutes et se déroulera à votre domicile ou dans un autre lieu de votre choix.

Nous aimerions vous contacter à nouveau au cours des prochains mois pour vous demander si vous êtes intéressé à participer à un autre volet de cette recherche touchant la santé et le vieillissement.

Annexe 5 : Codes SAS d'algorithme de développement du score de décès

Score décès

```
DATA score.cohort_validation2;
set score.cohort_validation2;
if osteo_lan=1 then score_osteo=-1;
if osteo_lan=0 then score_osteo=0;
if urinary_lan=1 then score_urinary=3;
if urinary_lan=0 then score_urinary=0;
if diuret_lan=1 then score_diuret=1;
if diuret_lan=0 then score_diuret=0;
if antipsy_lan=1 then score_antipsy=3;
if antipsy_lan=0 then score_antipsy=0;
if statine_lan=1 then score_statine=-3;
if statine_lan=0 then score_statine=0;
if CVD_lan=1 then score_CVD=0;
if CVD_lan=0 then score_CVD=0;
if HYP_lan=1 then score_HYP=-1;
if HYP_lan=0 then score_HYP=0;
if resp_lan=1 then score_resp=0;
if resp_lan=0 then score_resp=0;
if cephalo_lan=1 then score_cephalo=-1;
if cephalo_lan=0 then score_cephalo=0;
if macro_lan=1 then score_macro=-3;
if macro_lan=0 then score_macro=0;
if penic_lan=1 then score_penic=-2;
if penic_lan=0 then score_penic=0;
if tetra_lan=1 then score_tetra=-2;
if tetra_lan=0 then score_tetra=0;
if benzo_lan=1 then score_benzo=0;
if benzo_lan=0 then score_benzo=0;
if antidep_lan=1 then score_antidep=0;
if antidep_lan=0 then score_antidep=0;
if vasc_lan=1 then score_vasc=1;
if vasc_lan=0 then score_vasc=0;
if quino_lan=1 then score_quino=-2;
if quino_lan=0 then score_quino=0;
if IPP_lan=1 then score_IPP=-3;
if IPP_lan=0 then score_IPP=0;
```

```

if aminoside_lan=1 then score_aminoside=3;
if aminoside_lan=0 then score_aminoside=0;
if sulfa_lan=1 then score_sulfa=-1;
if sulfa_lan=0 then score_sulfa=0;
if parkin_lan=1 then score_parkin=-4;
if parkin_lan=0 then score_parkin=0;
if yeux_lan=1 then score_yeux=-1;
if yeux_lan=0 then score_yeux=0;
run;

DATA score.cohort_validation2;
set score.cohort_validation2;
score_total=0;
Score_total=  score_osteo  +  score_urinary  +  score_diuret  +
score_antipsy + score_statine + score_CVD + score_HYP + score_resp +
score_cephalo + score_macro +score_penic
+  score_tetra  +  score_benzo  +  score_antidep  +  score_vasc  +
score_quino  +  score_IPP  +  score_aminoside  +  score_sulfa  +
score_parkin + score_yeux;
run;

Proc means data=score.cohort_validation2 MIN MAX RANGE MEAN MEDIAN
N;
var score_total;
where death=0;
run;

Proc means data=score.cohort_validation2 MIN MAX RANGE MEAN MEDIAN
N;
var score_total;
where death=1;
run;

```

Annexe 6 : Codes SAS d'algorithme de développement du score d'institutionnalisation

```

DATA SCORE.cohort_hebergement_expo_30;
set SCORE.cohort_hebergement_expo_30;
if osteo_lan=1 then score_osteo=0;
if osteo_lan=0 then score_osteo=0;
if diuret_lan=1 then score_diuret=-1;
if diuret_lan=0 then score_diuret=0;
if antipsy_lan=1 then score_antipsy=5;
if antipsy_lan=0 then score_antipsy=0;
if statine_lan=1 then score_statine=-2;
if statine_lan=0 then score_statine=0;
if CVD_lan=1 then score_CVD=0;
if CVD_lan=0 then score_CVD=0;
if HYP_lan=1 then score_HYP=-1;
if HYP_lan=0 then score_HYP=0;
if resp_lan=1 then score_resp=0;
if resp_lan=0 then score_resp=0;
if cephalo_lan=1 then score_cephalo=-2;
if cephalo_lan=0 then score_cephalo=0;
if macro_lan=1 then score_macro=-4;
if macro_lan=0 then score_macro=0;
if penic_lan=1 then score_penic=-3;
if penic_lan=0 then score_penic=0;
if tetra_lan=1 then score_tetra=-3;
if tetra_lan=0 then score_tetra=0;
if benzo_lan=1 then score_benzo=-1;
if benzo_lan=0 then score_benzo=0;
if antidep_lan=1 then score_antidep=1;
if antidep_lan=0 then score_antidep=0;
if quino_lan=1 then score_quino=0;
if quino_lan=0 then score_quino=0;
if IPP_lan=1 then score_IPP=0;
if IPP_lan=0 then score_IPP=0;
if parkin_lan=1 then score_parkin=0;
if parkin_lan=0 then score_parkin=0;
if yeux_lan=1 then score_yeux=-2;
if yeux_lan=0 then score_yeux=0;
if diabete_lan=1 then score_diabete=2;
if diabete_lan=0 then score_diabete=0;
run;

```

```

DATA SCORE.cohort_hebergement_expo_30;
set SCORE.cohort_hebergement_expo_30;

```

```

score_total=0;
Score_total=  score_osteo  +  score_diuret  +  score_antipsy  +
score_statine + score_CVD + score_HYP + score_resp + score_cephalo +
score_macro +score_penic
+  score_tetra  +  score_benzo  +  score_antidep  +  score_quino  +
score_IPP + score_parkin + score_yeux+ score_diabete;
run;

```

```

Proc freq data = SCORE.cohort_hebergement_expo_30;
tables score_total;
Where case_set = 1;
run;

```

```

Proc freq data = SCORE.cohort_hebergement_expo_30;
tables score_total;
Where case_set = 0;
run;

```

```

DATA SCORE.cohort_hebergement_expo_30;
set SCORE.cohort_hebergement_expo_30;
risk=0;
if score_total=-24 then risk=0.00247262;
if score_total=-23 then risk=0.00317568;
if score_total=-22 then risk=0.00407014;
if score_total=-21 then risk=0.00522013;
if score_total=-20 then risk=0.00669285;
if score_total=-19 then risk=0.00857749;
if score_total=-18 then risk=0.01098694;
if score_total=-17 then risk=0.01406363;
if score_total=-16 then risk=0.01798621;
if score_total=-15 then risk=0.02297737;
if score_total=-14 then risk=0.02931223;
if score_total=-13 then risk=0.03732689;
if score_total=-12 then risk=0.04742587;
if score_total=-11 then risk=0.06008665;
if score_total=-10 then risk=0.07585818;
if score_total=-9 then risk=0.09534946;
if score_total=-8 then risk=0.11920292;
if score_total=-7 then risk=0.1480472;
if score_total=-6 then risk=0.18242552;
if score_total=-5 then risk=0.22270014;
if score_total=-4 then risk=0.26894142;
if score_total=-3 then risk=0.3208213;
if score_total=-2 then risk=0.37754067;
if score_total=-1 then risk=0.4378235;
if score_total=0 then risk=0.50;
if score_total=1 then risk=0.5621765;
if score_total=2 then risk=0.62245933;
if score_total=3 then risk=0.6791787;
if score_total=4 then risk=0.73105858;
if score_total=5 then risk=0.77729986;

```

```
if score_total=6 then risk=0.81757448;  
if score_total=7 then risk=0.8519528;  
if score_total=8 then risk=0.88079708;  
if score_total=9 then risk=0.90465054;  
if score_total=10 then risk=0.92414182;  
if score_total=11 then risk=0.93991335;  
run;
```